

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. J. Meyer

Über die Wirkung von Flecainid auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofs und der Kammer beim Menschen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

Erich Wachter

aus Arad (Rumänien)

Mainz 1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552623_0013

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. J. Meyer

• ÜBER DIE WIRKUNG VON FLECAINID AUF DIE
ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN
DES VORHOFS UND DER KAMMER BEIM MENSCHEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von
Erich Wachter
aus Arad (Rumänien)

Mainz 1982



Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Bässler

1. Gutachter: Professor Dr. med. T. Pop

2. Gutachter: Professor Dr. med. T. Meinertz

Tag der mündlichen Prüfung:

Erich Wachter
Römerstraße 44
6455 Erlensee



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Flecainid	2
3. Material und Methode	6
3.1. Patientengut	6
3.2. Ableitungstechnik	7
3.3. Stimulationstechnik	11
4. Vorhof	12
4.1. Parameter zur Untersuchung der Vorhoffunktion	12
4.2. Untersuchungsmethoden und statistische Analyse	14
4.3. Ergebnisse	15
4.4. Diskussion	24
5. Rechte Kammer und His-Purkinje-System	28
5.1. Parameter zur Untersuchung der Kammerfunktion	28
5.2. Untersuchungsmethoden und statistische Analyse	30
5.3. Ergebnisse	30
5.4. Diskussion	49
6. Zusammenfassende Diskussion	55
Literaturverzeichnis	58
Lebenslauf	62

1. EINLEITUNG

Dem Kliniker stehen zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eine große Anzahl unterschiedlicher Substanzen zur Verfügung. Diese Antiarrhythmika wurden nach VAUGHAN-WILLIAMS in 4 Gruppen eingeteilt. Durch diese Unterteilung wurde dem Mediziner eine bessere Übersicht der einzelnen Substanzen ermöglicht. Dennoch erfolgt die antiarrhythmische Therapie immer noch zu einem großen Teil durch Testen mehrerer Antiarrhythmika (32) und es bleiben immer noch Arrhythmien, die nicht oder nur ungenügend auf die herkömmlichen Antiarrhythmika ansprechen. Das rechtfertigt die Suche nach neuen Antiarrhythmika.

In der Einteilung nach VAUGHAN-WILLIAMS umfaßt die Klasse 1 Substanzen mit direktem Membraneffekt, die den schnellen Natriumstrom beeinflussen und zu einer Abnahme der Depolarisationsgeschwindigkeit führen. Die elektrophysiologischen Folgen sind eine Abnahme der Überleitungsgeschwindigkeit und der Frequenz. Die Klasse 1 wird nach elektrophysiologischen Eigenschaften in 2 Gruppen unterteilt. Zur Gruppe 1a gehören Chinidin, Procainamid und Disopyramid. Zur Gruppe 1b zählen Diphenylhydantoin, Mexiletin, Tocainid und Lidocain.

Die Substanzen der Klasse 2 haben sympathikolytische Wirkung. Hierdurch wird die arrhythmiefördernde Wirkung der Catecholamine auf die Membran abgefangen. Zu dieser Gruppe gehören die Beta-Rezeptorenblocker.

Die Pharmaka der Klasse 3 verlängern die Repolarisationsdauer. Hierdurch werden möglicherweise reentry Mechanismen unterbrochen. Bis heute ist nur für Amiodarone und Bretylium diese Wirkung belegt worden.

Die Substanzen der Klasse 4 hemmen den langsamen Calcium-Einwärtsstrom und werden Calciumantagonisten genannt.

2. FLECAINID

In den letzten Jahren wurde die starke antiarrhythmische Wirkung von FLECAINID (R-818) beschrieben. Bei dieser Substanz, die in der Klassifizierung nach VAUGHAN-WILLIAMS der Gruppe 1a zugeordnet wird, handelt es sich um 2,5- bis (2,2,2- tri-fluoroethoxy)-N- (2-Piperidylmethyl) -benzamidacetat. Sie ist chemisch mit keinem der zur Zeit im Handel oder in Erprobung befindlichen Antiarrhythmika verwandt.

Tierexperimentelle Untersuchungen

Untersuchungen an isolierten Purkinje-Fäden aus Hundeherzen und an Vorhof- und Ventrikelpreparaten des Meerschweinchenherzens mit Ableitung intrazellulärer Potentiale zeigten eine Abnahme der Aufstrichgeschwindigkeit, die auch für andere Präparate der Gruppe 1 bekannt ist (11). Dieser Befund erklärt die nachgewiesene Leitungsverzögerung im His-Purkinje-System, Ventrikel und Vorhofmyokard. Darüber hinaus wurde mit der oben genannten Methode eine Verlängerung der Dauer des Aktionspotentials im His-Purkinje-System, Ventrikel- und Vorhofmyokard beobachtet. Demzufolge führt FLECAINID zu einer Verlängerung der Refraktärzeit in den oben angesprochenen Abschnitten des Herzens.

Am schlagenden Herzen in vivo führt FLECAINID zu einer wirksamen Unterdrückung experimentell ausgelöster atrialer und ventrikulärer Rhythmusstörungen. Auch Infarktarrhythmien lassen sich durch FLECAINID beherrschen (34).

Untersuchungen bei Menschen

Die antiarrhythmische Wirksamkeit von FLECAINID ist bereits in klinischen Untersuchungen bewiesen worden. Die bereits durchgeführten klinischen und elektrophysiologischen Untersuchungen ha-

ben gezeigt, daß FLECAINID bei Patienten, die auf andere Antiarrhythmika nicht angesprochen haben, eine weitgehende bis vollständige Unterdrückung der ventrikulären Extrasystolen und ventrikulären Tachycardien bewirkt hat (6, 7). In diesen Untersuchungen wurde ebenfalls festgestellt, daß die Häufigkeit der gleichzeitig auftretenden supraventrikulären Extrasystolen reduziert wurde; allerdings war die Wirkung von FLECAINID auf diesen Rhythmusstörungen geringer. Es liegen Berichte über erfolgreiche Behandlungen mit FLECAINID bei Patienten mit paroxysmalen Vorhoftachycardien und WPW-Syndrome vor (22).

Elektrokardiographisch wurde unter der Behandlung mit FLECAINID eine Verlängerung der PR, QRS und QT Intervalle festgestellt (17, 21).

In elektrophysiologischen Untersuchungen an Patienten, die sich unter Behandlung mit FLECAINID befanden, konnte man eine Beeinflussung der intraventrikulären Erregungsleitung feststellen (1, 31). Die His-Bündel-Elektrographie zeigte eine Verlängerung des HV-Intervalls und des QRS-Komplexes (1, 31).

Therapeutische Feststellungen

Die orale Dosis, die zu einer vollständigen, oder beinahe vollständigen Unterdrückung der ventrikulären Extrasystolen führt, beträgt zweimal täglich 200 mg. Bei vielen erfolgreich behandelten Patienten konnte die Dosis auf 2 x 150 mg und sogar auf 2 x täglich 100 mg herabgesetzt werden (31). Für die intravenöse Behandlung wird die Initialdosis von 1 mg/kg KG empfohlen, die Hälfte dieser Dosis kann im Verlauf von 60 Minuten bis zu einer Gesamtdosis von 2 mg/kg zweimal wiederholt werden (33). Die intravenöse Injektion ist langsam zu verabreichen.

Es besteht die Möglichkeit nach der i.v. injizierten Initialdosis, dieselbe Dosis in Kurzinfusion zu verabreichen (31).

Pharmakokinetik

Es wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz erforscht. Bei gesunden Probanden liegt die Plasma-Halbwertszeit nach intravenöser Injektion im Durchschnitt bei 11 Stunden (12), nach oralen Gaben bei 14 Stunden (6) und bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen durchschnittlich bei 20 Stunden. Diese relativ lange Halbwertszeit erlaubt eine Verabreichung des Präparats in Abständen von 12 Stunden (7).

Nach oralen Gaben von FLECAINID wird etwa 95 % der verabreichten Dosis resorbiert und die maximalen Plasmaspiegel in 1,5 bis 3 Stunden erreicht (12). Die Ausscheidung von etwa 25 % der Dosis erfolgt unverändert über die Nieren, die restlichen 75 % unterliegen wahrscheinlich einer hepatischen Biotransformation und/oder einer Ausscheidung durch die Galle.

Toxikologie

Die akuten, subakuten und chronischen Toxizitätsuntersuchungen in mehreren Tierarten zeigten eine sehr gute Verträglichkeit: sogar nach hohen Dosen wurden keine toxischen Symptome oder histopathologisch nachweisbare Organschädigungen gefunden (18, 30, 36). Ebenfalls konnte man in Tieruntersuchungen keine teratogenen Schädigungen nach langfristigen Verabreichungen von FLECAINID beobachten.

Nebenwirkungen

Unter den bislang durchgeführten Behandlungen mit FLECAINID wurden Nebenwirkungen verhältnismäßig selten beobachtet. Es wurde über Doppeltsehen, Schwindel, Kopfschmerzen berichtet (21). Diese Nebenwirkungen waren dosisabhängig und verschwanden auch bei gleichbleibender Dosis nach einigen Tagen.

Obwohl FLECAINID eine negativ-inotrope Wirkung hat, ist dieser Effekt im allgemeinen klinisch unbedeutend. Trotzdem sollte FLECAINID

Patienten mit stark vorgeschädigtem Myokard oder mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und Hypotonie nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit Azotämie, stark beeinträchtigter Nierenfunktion und Oligurie oder bei Patienten mit Herzblock (AV-Block, S-A-Block) oder mit Sick-Sinus-Syndrom sollte FLECAINID ebenfalls nicht oder nur in niedrigen Dosen und unter sorgfältiger Überwachung verwendet werden.

Wechselwirkungen

Über eine wechselseitige Präparatenbeeinflussung während der Behandlung mit FLECAINID liegen noch wenige Berichte vor. Gleichzeitige Anwendung von FLECAINID und Glykosiden oder sogar Beta-Blockern (eine mögliche additive inotrope Wirkung) ist mehrfach ohne Schwierigkeiten erfolgt (18).

Bisher liegen nur lückenhafte Angaben über die Wirkung von FLECAINID auf Vorhof und Kammer vor. Dies war der Anlaß, die vorliegenden Untersuchungen durchzuführen.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Patientengut

Im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung der Vorhöfe wurden 10 Patienten vor und während der Gabe von FLECAINID untersucht. Die Patienten haben sich mit der Untersuchung einverstanden erklärt. In der Anamnese dieser Patienten wurden anfallsweise auftretendes Herzklopfen infolge von atrialen Tachyarrhythmien verzeichnet. 7 der Untersuchten waren Männer und 3 Frauen im Alter zwischen 18 und 73 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 46,9 Jahre. Die klinischen und elektrokardiographischen Daten dieser Patienten sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Klinische und elektrokardiographische Daten der Patienten, die an der Untersuchung der Vorhöfe teilnahmen

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Kardiovaskuläre Erkrankungen	Elektrokardiographische Befunde
1	62	M	Hypertonie	normal
2	25	M	KKM	IRSB
3	30	M	keine	IRSB
4	58	M	KHK	normal
5	40	W	keine	normal
6	62	W	KHK	normal
7	45	W	keine	normal
8	18	M	keine	IRSB
9	73	M	KHK	normal
10	56	M	KHK	normal

Abkürzungen zu Tabelle 1:

KHK - Koronare Herzkrankheit
DKM - Dilative Kardiomyopathie

IRSB - Inkompletter Rechtsschenkelblock
RSB - Kompletter Rechtsschenkelblock

Die elektrophysiologische Untersuchung der Kammertätigkeit unter FLECAINID wurde bei 10 Patienten durchgeführt. Das Krankengut setzte sich aus einer Frau und 9 Männern zwischen 25 und 61 Jahren zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 43,4 Jahre. Das Patientengut und die klinischen und elektrokardiographischen Veränderungen sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2: Klinische und elektrokardiographische Daten der Patienten, die an der Untersuchung der Kammern teilnahmen

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Kardiovaskuläre Erkrankungen	Elektrokardiographische Befunde
1	40	M	KKH, Hypertonie	normal
2	32	M	KKH	normal
3	61	M	keine	IRSB
4	32	M	keine	IRSB
5	56	M	keine	RSB
6	40	W	keine	normal
7	58	M	Hypertonie	normal
8	30	M	keine	normal
9	25	M	keine	IRSB
10	60	M	keine	normal

3.2 Ableitungstechnik

Die elektrophysiologische Untersuchung erfolgte im Herzkatheterraum. 48 Stunden zuvor wurden alle kardioaktiven Medikamente abgesetzt. Kein Patient war mit Digitalispräparaten vorbehandelt. Von der rechten Vena femoralis aus wurden 2 Elektrodenkatheter unter Röntgenkontrolle in das rechte Herz vorgeschoben (Abb. 1). Zur Ableitung der Vorhofpotentiale wurde der eine, ein vierpoliger Katheter, an der Mündungsstelle der oberen Hohlvene im rechten Vorhof positioniert. Die beiden distalen Elektroden dienen zur Stimulation, über

die beiden proximalen wurde ein bipolares Vorhofpotential abgeleitet. Der andere Katheter (entweder zwei- oder vierpolig) wurde im Bereich der Trikuspidalklappe platziert und diente der Registrierung des His-Bündel-Elektrogramms (29).

Das His-Bündel-Elektrogramm wurde gleichzeitig mit dem bipolaren Vorhofelektrogramm sowie mit mehreren Oberflächenableitungen (in der Regel I, aVF und V_1) registriert. Im His-Bündel-Elektrogramm sind drei Aktionsgruppen erkennbar (23, 29). Sie werden mit den Buchstaben A (Atrium), H (His) und V (Ventrikel) gekennzeichnet. Ihre zeitlichen Beziehungen zu den Ausschlägen im Standard-EKG und zum Erregungsablauf im intrakardialen Leitungssystem sind in der Abbildung 2 dargestellt.

Abb. 1: Schematische Darstellung der Katheterlage bei Ableitung des Vorhof- und des His-Bündel-Elektrogramms

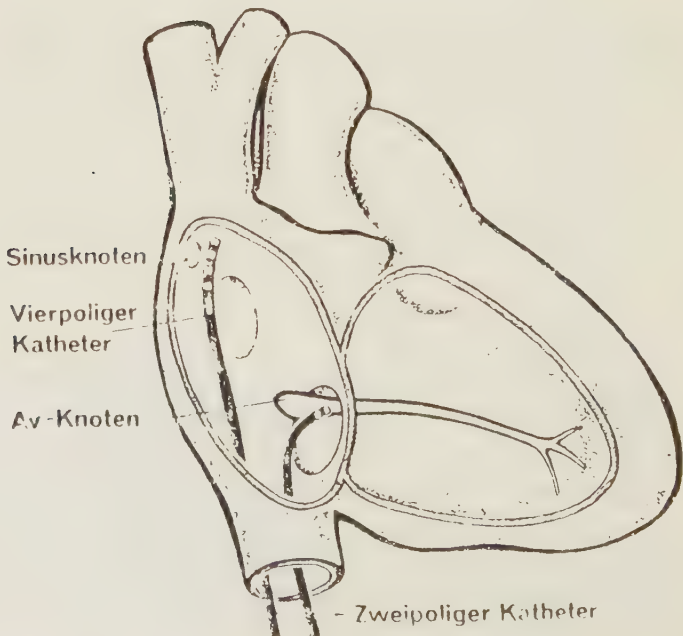
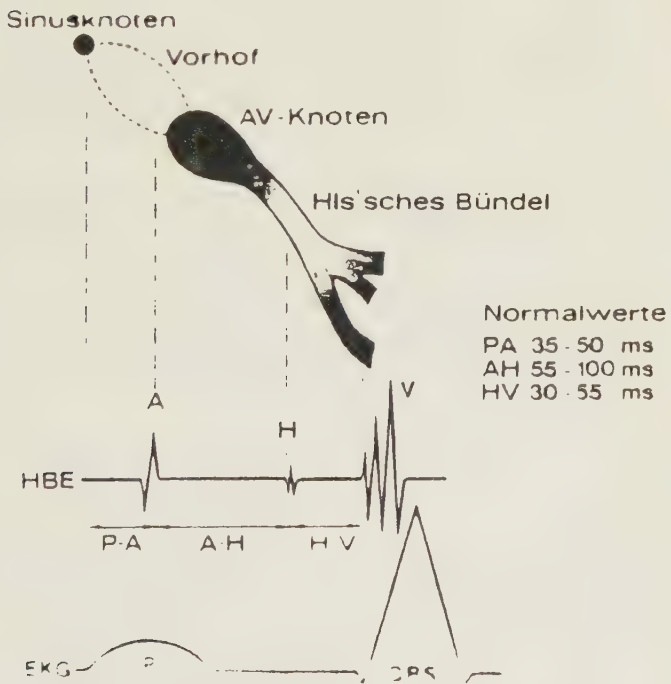


Abb. 2: Zeitliche Beziehung zwischen den Schwingungsgruppen im His-Bündel-Elektrogramm, den Ausschlägen im Standard-EKG und dem Erregungsablauf im intrakardialen Leitungssystem



Erläuterungen:

- Gruppe A - Zeitpunkt der Ankunft der Erregungswelle im unteren Anteil des rechten Vorhofs
- Gruppe H - Ausdruck der elektrischen Depolarisation des His'schen Bündels
- Gruppe V - Aktivierung der Arbeitsmuskulatur der Kammer

Demzufolge kann man das PQ-Intervall in drei Abschnitte unterteilen, die in der Tabelle 3 dargestellt werden.

Tabelle 3: Unterteilung des PQ-Intervalls durch die Schwingungsgruppe im His-Bündel-Elektrogramm

Intervall	Wiedergabe	Messung	Normalwert
PA	Leitungszeit im rechten Vorhof	von Beginn der P-Welle im Oberflächen-EKG bis zur A-Gruppe	35 - 50 ms
AH	Leitungszeit im AV-Knoten	von Beginn der A-Gruppe bis zum Beginn der H-Gruppe	55 - 100 ms
HV	intraventrikuläre Leitungszeit (vom His-Bündel bis zu den Purkinje-Fasern)	von Beginn der H-Gruppe bis zum frühesten Beginn der Kammererregung	30 - 55 ms

Zur elektrophysiologischen Untersuchung der Kammer wurde der vierpolige Elektrodenkatheter in der Spitze der rechten Kammer platziert. Wie zuvor diente das distale Elektrodenpaar zur Stimulation, während über das proximale Paar ein bipolares Elektrogramm abgeleitet wurde. Der zweite Elektrodenkatheter wurde wie zuvor im Bereich der Trikuspidalklappe angebracht und diente der Registrierung des His-Bündel-Elektrogramms (29).

3.3. Stimulationstechnik

Die Vorhofstimulation erfolgte bipolar über die beiden distalen Ringelektroden des vierpoligen Elektordenkatheters im oberen Teil des rechten Vorhofs. Zunächst wurde die atriale Reizschwelle bestimmt. Die atriale Reizschwelle ist die niedrigste Spannung, die eine konstante Stimulation des rechten Vorhofs erlaubt. Die Stimulationsuntersuchungen erfolgen mit einer Stromspannung von doppeltem Schwellenwert bei einer Impulsdauer von 1,8 ms.

Die programmierte Vorhofstimulation wurde bei 2 Frequenzen durchgeführt: 100 und 120/min.

Nach jedem achten Grundfrequenzstimulus (S_1) folgte ein frühzeitiger Teststimulus (S_2). Das Intervall zwischen dem achten Grundfrequenzstimulus (S_1) und dem frühzeitigen Teststimulus (S_2) wurde in Abständen von 10 ms. verkürzt, bis zum Erreichen der effektiven Refraktärzeit des Vorhofs (einer der elektrophysiologischen Parameter). Die Messung dieses Parameters erfolgte mit einer Präzision von 5 ms.

Die Elektrostimulation der rechten Kammer erfolgte über die beiden distalen Elektroden des in der Spitze der rechten Kammer platzierten vierpoligen Elektrodenkatheters bei 3 Grundfrequenzen: 100, 120 und 140 pro Minute. Nach jedem 8 - 10 Grundfrequenzstimulus (S_1) folgte ein vorzeitiger Stimulus (S_2). Das S_1 - S_2 -Intervall wurde in Abständen von 10 ms verkürzt, bis die rechte Kammer refraktär war.

Es sollte erwähnt werden, daß die programmierte Stimulation des menschlichen Herzens 1967 von DURRER und Mitarbeiter eingeführt wurde, und daß es durch WELLENS zu ihrer systematischen Anwendung kam. Zunächst stand die Analyse der Vorhofrhythmusstörungen im Vordergrund. In jüngster Zeit wurde die Methode auch zur Analyse der normalen und gesteigerten Vulnerabilität der Kammer eingesetzt. Mit dieser Methode gelingt eine Beurteilung der Vulnerabilitätsneigung der Kammer (15).

Zur systematischen Untersuchung von Antiarrhythmika bedient man sich heute der sogenannten Arrhythmie-Modelle.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Untersuchung der elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofs das Modell der Vorhofvulnerabilität gewählt. Zur Prüfung der elektrischen Parameter der Kammer wurde das intrahisäre reentry oder V_3 -Phänomen als Arrhythmie-Modell gewählt.

4. VORHOF

4.1. Parameter zur Untersuchung der Vorhoffunktion

Die elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofes wurden mit folgenden Parametern geprüft:

- Dauer der P-Welle
- PA-Intervall
- effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofes
- gesamte Refraktärzeit des rechten Vorhofes
- relative Refraktärzeit des rechten Vorhofes
- funktionelle Refraktärzeit des rechten Vorhofes
- Vorhofvulnerabilität
- vulnerable Periode

Die Dauer der P-Welle wurde im Oberflächenэлектрограмм aus den Extremitätenableitungen bestimmt. Der Normalwert beträgt maximal 100 ms.. Die Verlängerung der Dauer der P-Welle ist eine Folge der Vorhofleitungsstörung.

Das PA-Intervall ist die Zeit vom Beginn der P-Welle im Oberflächenelektrokardiogramm bis zur A-Gruppe (erste große Deflexion der A-Welle) im His-Bündel-Elektrogramm. Das PA-Intervall ist der erste Abschnitt des PQ-Intervalls und stellt die Leitungszeit zwischen dem Sinus und dem A-V Knoten dar. Sein Normalwert beträgt 30 bis 50 ms..

Die effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofes ist das längste S_1S_2 -Intervall bei dem S_2 ohne Vorhofantwort bleibt. Man kann sie auch als die Zeit bis zur frühesten weitergeleiteten Reizbeantwortung bezeichnen. In diesem Zeitraum ist keine fortgeleitete Erregung möglich.

Im Gegensatz zur effektiven Refraktärzeit des rechten Vorhofs ist die absolute Refraktärzeit des rechten Vorhofes die Zeit bis zur frühesten lokalen Reizbeantwortung, die nicht weitergeleitet wird. Die absolute Refraktärzeit ist kürzer als die effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofes und kann nur mit sehr starken Reizströmen bestimmt werden.

Die gesamte Refraktärzeit des rechten Vorhofes ist das längste S_1S_2 -Intervall bei dem der Prüfreiz mit verzögerter Latenz zur Vorhofwelle im His-Bündel-Elektrogramm geleitet wird; oder, mit anderen Worten, sie ist das längste S_1S_2 -Intervall, bei dem das S_2A_2 -Intervall länger als das S_1A_1 -Intervall wird.

Die relative Refraktärzeit des rechten Vorhofes ist die Differenz zwischen der gesamten und der effektiven Refraktärzeit des rechten Vorhofes.

Die funktionelle Refraktärzeit des rechten Vorhofes ist das kürzeste A_1A_2 -Intervall, das durch einen fortgeleiteten Prüfreiz (S_2) erreicht werden kann.

Die Vorhofvulnerabilität ist durch das Auftreten von einem oder mehreren Vorhofextraschlägen oder das Einsetzen von Vorhofflimmern oder -flattern als Antwort auf einen innerhalb der gesamten Refraktärzeit des rechten Vorhofs ausgelösten Teststimulus gekennzeichnet.

In der vorliegenden Studie wurde die Vorhofvulnerabilität nach folgendem Punktbewertungssystem (Vulnerabilitäts- "Score") beurteilt:

- 0: keine Vorhofvulnerabilitätszeichen
- 1: 1 bis 3 spontane Vorhofextrasystolen
- 2: 4 bis 10 spontane Vorhofextrasystolen
- 3: mehr als 10 spontane Vorhofextrasystolen, die aber nicht länger als 2 Minuten anhielten
- 4: Vorhofflattern oder Vorhofflimmern - die Dauer war länger als 2 Minuten.

Die vulnerable Periode ist der Bereich des S_1 - S_2 -Intervalls, in dem die spontanen Extrasystolen auftreten. Im EKG fallen die vulnerablen Perioden der Vorhöfe jeweils mit der frühen Erregungsrückbildung dieser Herzteile zusammen.

4.2. Untersuchungsmethoden und statistische Analyse

Die oben genannten Parameter wurden sowohl vor als auch während der intravenösen Gabe von FLECAINID bei den 10 untersuchten Patienten bestimmt. Die Initialdosis von FLECAINID betrug 1 mg/kg KG und wurde über 5 Minuten i.v. verabreicht. Ihr folgte die selbe Dosis von FLECAINID in Kurzinfusion über 20 Minuten. Die zweite Messung der Parameter wurde während der Kurzinfusion durchgeführt. Der FLECAINID-Serumspiegel wurde nicht bestimmt, da man aufgrund der Berichte von SEIPEL und Mitarbeiter annehmen kann, daß der Serumspiegel von FLECAINID in diesem Zeitraum im therapeutischen Bereich liegt.

Wie schon erwähnt, wurden 2 Stimulationsfrequenzen verwendet: 100 und 120 pro Minute.

Die Werte der elektrophysiologischen Parameter vor und während der FLECAINID-Gabe wurden paarenweise aufgestellt und durch den t-Test für gepaarte Stichproben verglichen.

4.3. Ergebnisse

Die Dauer der P-Welle und des PA-Intervalls vor der FLECAINID-Gabe und während der Kurzinfusion von FLECAINID sind in der Tabelle 4 verzeichnet.

Tabelle 4: Die Wirkung von FLECAINID auf die Dauer der P-Welle und des PA-Intervalls

Patient Nr.	P-Welle (ms)		PA-Intervall (ms)	
	V	W	V	W
1	90	130	50	50
2	120	130	40	50
3	110	120	60	70
4	130	130	55	60
5	100	100	40	50
6	120	130	50	50
7	120	135	50	60
8	110	120	40	40
9	130	150	40	50
10	110	120	40	40
Mittelwerte:	114	126,5	46,5	52
Standard- abweichung:	12,65	12,92	7,5	9,2
P	< 0,01		< 0,01	
<u>Abkürzungen zu Tabelle 4:</u> V: vor der Gabe von FLECAINID W: während der Kurzinfusion von FLECAINID				

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß FLECAINID zu einer signifikanten Verlängerung der Dauer der P-Welle und des PA-Intervalls führte.

Die Wirkung von FLECAINID auf die effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofes und auf die relative Refraktärzeit des rechten Vorhofes, bei den verwendeten Stimulationsfrequenzen von 100 und 120 pro Minute, ist aus der Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5: Wirkung von FLECAINID auf die effektive und relative Refraktärzeit des rechten Vorhofes

Patient Nr.	ERZA (ms)				RRZRA (ms)			
	100		120		100		120	
Stimulations- frequenz	V	W	V	W	V	W	V	W
1	225	235	225	235	95	65	65	55
2	215	245	200	225	55	45	90	25
3	205	265	195	250	85	55	85	70
4	190	275	210	270	120	35	100	20
5	210	220	210	220	30	20	30	20
6	240	300	230	300	40	35	70	30
7	160	255	180	205	110	45	90	90
8	180	205	180	205	70	45	70	55
9	210	250	190	220	130	130	150	140
10	170	210	160	200	120	100	130	130
Mittelwerte:	200,5	246	198	234,5	85,5	57,5	88,9	83,5
Standard- abweichung:	25,1	29,8	21,6	30,9	35,5	33,4	33,9	44,2
P	< 0,001		< 0,001		< 0,05		< 0,05	

Abkürzungen zu Tabelle 5:

ERZRA: effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofes
RRZRA: relative Refraktärzeit des rechten Vorhofes

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß FLECAINID zu einer signifikanten Verlängerung der effektiven Refraktärzeit des rechten Vorhofes und zu einer signifikanten Verkürzung der relativen Refraktärzeit des rechten Vorhofes geführt hat.

In der Tabelle Nr. 6 sind die Werte der gesamten und der funktionellen Refraktärzeit des rechten Vorhofes, vor der FLECAINID-Gabe und während der Kurzinfusion von FLECAINID, infolge der Elektrostimulation bei den 2 genannten Grundfrequenzen erfaßt.

Tabelle 6: Wirkung von FLECAINID auf die gesamte und funktionelle Refraktärzeit des rechten Vorhofes

Patient Nr.	GRZRA (ms)				FRZRA (ms)			
	100		120		100		120	
Stimulations- frequenz								
	V	W	V	W	V	W	V	W
1	320	300	290	290	320	300	290	300
2	270	290	290	250	250	260	280	290
3	290	320	280	320	270	310	260	290
4	310	310	310	290	290	290	300	310
5	240	240	240	240	230	235	250	250
6	280	335	300	330	280	330	290	330
7	270	300	270	310	250	290	275	280
8	250	250	250	260	250	260	250	270
9	340	380	340	360	350	390	350	360
10	290	310	290	330	280	295	280	280
Mittelwerte:	286	303,5	286	298	277	296	282,5	296
Standard- abweichung:	31	39,9	28,8	39,1	36,2	42,9	29,2	31,3
p	< 0,05		NS		< 0,05		< 0,01	

Hieraus ist ersichtlich, daß FLECAINID nur bei der Stimulationsfrequenz 100/min die gesamte Refraktärzeit des rechten Vorhofes signifikant beeinflußt hat, während die funktionelle Refraktärzeit des rechten Vorhofes bei beiden Stimulationsfrequenzen signifikant verlängert wurde.

In der folgenden Tabelle ist die Wirkung von FLECAINID bei den Stimulationsfrequenzen von 100 und 120 pro Minute auf die Vorhofvulnerabilität und auf die vulnerable Periode dargestellt.

Tabelle 7: Wirkung von FLECAINID auf die Vorhofvulnerabilität und auf die vulnerable Periode

Patient Nr.	Vorhofvulnera- bilitäts-"Score"				vulnerable Periode			
	100		120		100		120	
Stimulations- frequenz	V	W	V	W	V	W	V	W
1	1	0	1	0	250-300	0	240-290	0
2	2	0	3	0	220-230	0	205-250	0
3	1	0	1	0	220-270	0	230-260	0
4	2	1	3	1	200-310	280	220-300	280-390
5	1	0	1	0	220-230	0	215-220	0
6	1	0	3	0	250-270	0	335-290	0
7	4	0	3	3	170-270	0	190-250	230-300
8	3	0	3	0	185-190	0	190-200	0
9	3	3	4	4	215-250	280 - 320	200-280	230-330
10	3	2	4	4	180-230	220 - 240	170-230	210-250
Mittelwerte:	2,1	0,6	2,6	1,2	44	6	47,5	22
Standard- abweichung:	1,1	1,1	1,2	1,8	36,6	13,5	25,8	36,1
P	< 0,005		< 0,005		< 0,05		< 0,05	

Es ist offensichtlich, daß FLECAINID die Vorhofvulnerabilität unterdrückt, denn es kommt sowohl zu einer Reduzierung des Vulnerabilitäts-"Scores", als auch zu einer deutlichen Verminderung oder sogar zu einer völligen Unterdrückung der vulnerablen Periode. Während der Vorhofstimulation mit einer Frequenz von 100/min wurde von FLECAINID die Vorhofvulnerabilität bei 7 Patienten völlig unterdrückt, bei der Frequenz 120/min wurde der gleiche Effekt bei 6 Patienten beobachtet. Bei der Stimulationsfrequenz 100/min wurde von FLECAINID die Vorhofvulnerabilität nur bei einem Patienten (Nr. 9) nicht beeinflusst. Allerdings erreichte man durch die FLECAINID-Gabe auch bei diesem Patienten eine Reduzierung der Frequenz der Vorhofwellen von 240/min auf 200/min. Bei der Stimulationsfrequenz 120/min blieb die gesteigerte Vorhofvulnerabilität bei 3 Patienten (Nr. 7, Nr. 9 und Nr. 10) während der Kurzinfusion von FLECAINID unbeeinflusst. Aber auch bei diesen Patienten erreichte man eine deutliche Reduzierung der Frequenz der Vorhofwellen (von 309 auf 228, von 240 auf 200/min und von 316 auf 236/min).

Durch die festfrequente Vorhofstimulation über den im rechten Vorhof platzierten Elektrodenkatheter konnte man bei allen Patienten das als Vorhofvulnerabilitätszeichen aufgetretene Vorhofflattern unterdrücken. In der Tabelle 7 ist bei diesen Patienten die Vorhofvulnerabilität mit der Bewertungszahl 4 gekennzeichnet.

Demnach werden die Oberflächenableitungen I, V_1 und aVF, das Vorhofelektrogramm und das His-Bündel-Elektrogramm von den Patienten Nr. 6 und Nr. 7 bei der programmierten Vorhofstimulation von 120/min vor der FLECAINID-Gabe und während der Kurzinfusion von FLECAINID vorgeführt.

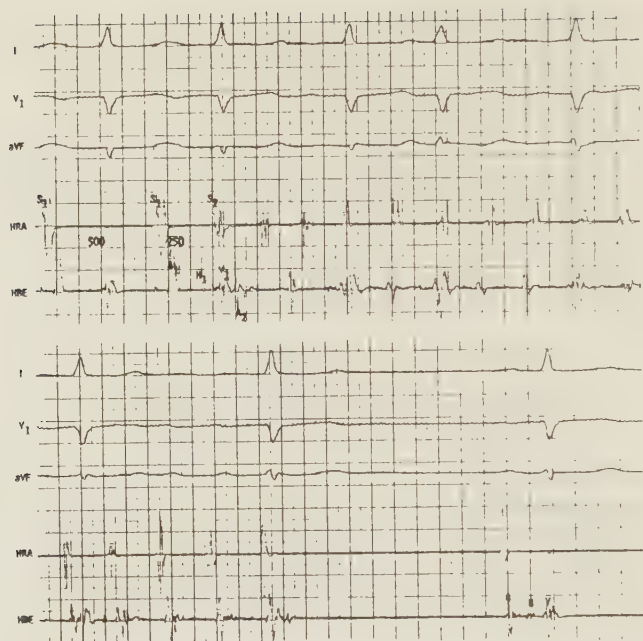


Abb. 3: Patient Nr. 6: Programmierte Vorhofstimulation (120/min) vor FLECAINID-Gabe. Nach dem vorzeitigen Stimulus (S_1, S_2 beträgt 250 ms) treten 14 spontane Vorhofextrasystolen auf.

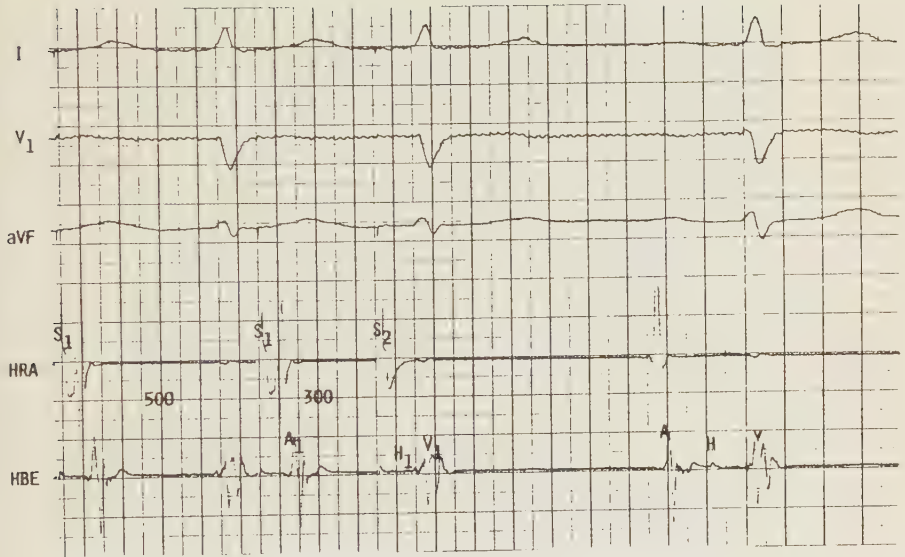


Abb. 4:

Patient Nr. 6: Programmierte Vorhofstimulation (120/min) während der Kurzinfusion von FLECAINID. Das S_1S_2 -Intervall beträgt 300 ms. Nach S_2 treten keine spontanen Vorhofextrasystolen auf, da der rechte Vorhof refraktär ist, demnach sind die Vorhofvulnerabilitätszeichen durch FLECAINID unterdrückt worden.

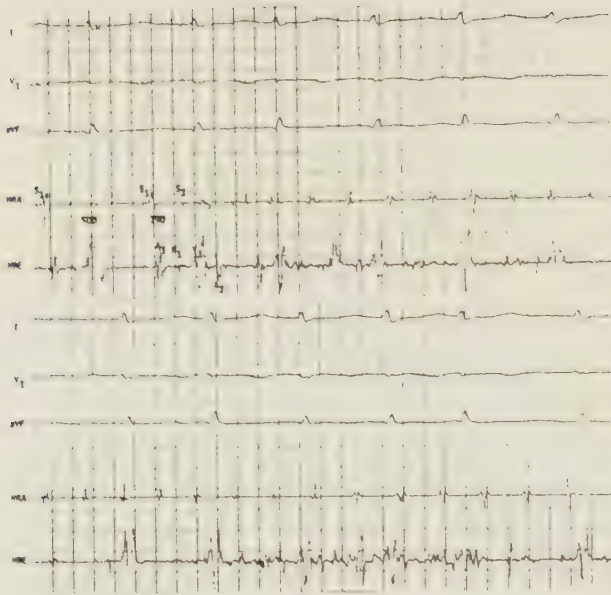


Abb. 5: Patient Nr. 7: Programmierte Vorhofstimulation (120/min) vor FLECAINID-Gabe. Nach dem vorzeitigen Stimulus S_2 (S_1S_2 beträgt 190 ms) tritt eine weniger als 2 min anhaltende Vorhoftachyarrhythmie auf. Die Durchschnittsfrequenz dieser Arrhythmie beträgt 309/min.

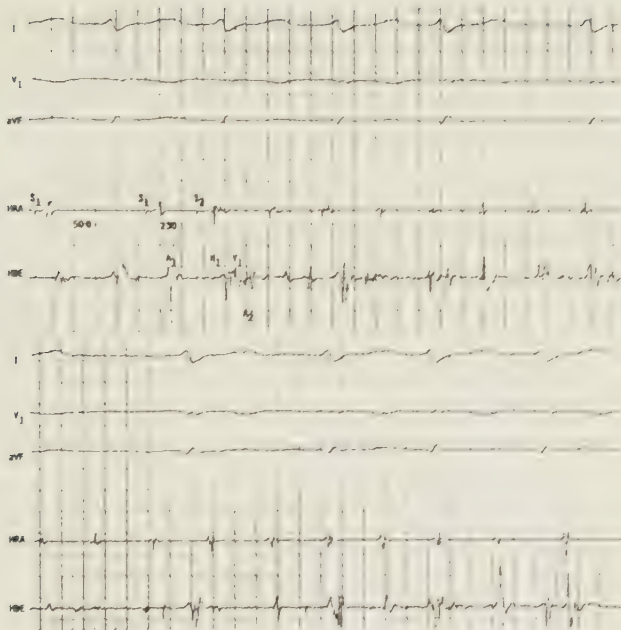


Abb. 6: Patient Nr. 7: Programmierte Vorhofstimulation (120/min) während der Kurzinfusion von FLECAINID. Das S_1S_2 -Intervall beträgt 230 ms. Nach dem vorzeitigen Stimulus S_2 tritt eine weniger als 2 min anhaltende Vorhofftachyarrhythmie mit einer Durchschnittsfrequenz von 228/min auf.

4.4. Diskussion

Antiarrhythmika der Klasse I verlängern die Dauer der Aktionspotentiale der Vorhoffasern und reduzieren das maximale Depolarisationspotential dieser Fasern (32).

Diese Wirkung ist auch für FLECAINID nachgewiesen worden. Ebenfalls ist tierexperimentell belegt worden, daß FLECAINID die durch verschiedene Stimuli ausgelösten Vorhofarrhythmien vorbeugt (30).

Wie schon beschrieben, zeigt die Mehrzahl der elektrophysiologischen Parameter der Vorhöfe statistisch signifikante Unterschiede nach der intravenösen Gabe von FLECAINID.

Die Verlängerung der P-Welle und des PA-Intervalls (Tabelle 4) ist auf eine verzögerte Leitungszeit im rechten Vorhof zurückzuführen. Auch bei anderen Antiarrhythmika der Klasse I wurde diese Wirkung beschrieben: Aprindine, Disopyramid, Propafenon.

Durch die Verlängerung der effektiven Refraktärzeit des rechten Vorhofes und die Verkürzung der relativen Refraktärzeit des rechten Vorhofes (Tabelle 5) wird die von FLECAINID verlängerte Leitungszeit im rechten Vorhof ausgeglichen. Wie bekannt, steigert die verlangsamte Leitung die Vorhofvulnerabilität. Die meisten Antiarrhythmika der Klasse I (Aprindine, Chinidin, Spartein, Ajmalin, Disopyramid, Propafenon) verlängern ebenfalls die effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofes (32). Auch durch diese Wirkung wurde die Unterdrückung der Vorhofvulnerabilität von den oben genannten Antiarrhythmika erreicht. Das gilt hauptsächlich für Chinidin. Lediglich Phenytoin verkürzt die effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofs (32).

Wie schon erwähnt, kann man die Vorhofvulnerabilität als ein geeignetes Modell zur Bewertung der Wirksamkeit eines Antiarrhythmikums auf die Vorhoftätigkeit betrachten. Die Vorhofvulnerabilität, d. h. das Auslösen spontaner Extrasystolen, Salven oder Anfällen von Vor-

hofflimmern oder -flattern durch einen künstlichen Reiz, ist zeitlich der relativen Refraktärphase zugeordnet und wird durch eine kreisende Erregung erklärt. Die Vorhofvulnerabilität ist ein pathologisches Phänomen und kann bei gesunden Menschen nicht ausgelöst werden. Die Neigung zur Vorhofvulnerabilität ist mit anderen Größen korreliert: z. B. dem Vorhofvolumen oder dem Vorliegen morphologischer Veränderungen in den Vorhöfen (25).

Das Phänomen der Vorhofvulnerabilität ist aus dem Tierexperiment schon seit 1930 bekannt. Auch beim Menschen wurde in den letzten Jahren die Vorhofvulnerabilität mehrmals untersucht. Nach den derzeitigen Vorstellungen entwickeln sich die Vorhofvulnerabilitätszeichen in folgender Weise: in der relativen Refraktärphase findet eine örtlich und zeitlich inhomogene Erregungsrückbildung einzelner Muskelfasern statt. Ein elektrischer Reiz, der während dieser Phase einfällt, wird nur einen Teil der Fasern erregen und sich langsam ausbreiten. Aus einer inhomogenen Erregungsrückbildung entwickelt sich eine inhomogene Erregungsausbreitung. Durch die Fragmentation der Erregungsschwellen bilden sich Umkehrwellen die über Umkehrstrecken kreisen. Von der Dauer der Fragmentation hängt es ab, ob Extrasystolen, Salven, Anfälle von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern auftreten (25). Je länger sich das Vorhofgewebe in der relativen Refraktärzeit befindet, um so größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von Vulnerabilitätszeichen. Die Messung der relativen Refraktärzeit des rechten Vorhofes ergab während der FLECAINID-Gabe eine signifikante Verkürzung dieses Intervalls (Tabelle 5). Die Unterdrückung der Vorhofvulnerabilitätszeichen läßt sich auch durch diese Veränderung erklären.

Auch die Verkürzung der effektiven Refraktärzeit ist aufgrund der Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen als möglicher Faktor der zur Steigerung der Vorhofvulnerabilität führt, anzusehen. Andererseits wurde in dieser Studie eine Verlängerung der effektiven Refraktärzeit des rechten Vorhofes durch FLECAINID festgestellt (Tabelle 5), die höchstwahrscheinlich auch zur Unterdrückung der Vorhofvulnerabilität beiträgt.

Wie in Tabelle 7 und in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt, unterdrückt FLECAINID in der Mehrzahl der Patienten bei beiden Stimulationsfrequenzen die Vorhofvulnerabilität. In den wenigen Fällen, in denen die Vorhofvulnerabilitätszeichen von FLECAINID nicht unterdrückt wurden, konnte man eine Reduzierung der Dauer der vulnerablen Periode feststellen, die bei der langsameren Grundfrequenz von 100/min ausgeprägter als bei der Stimulationsfrequenz 120/min war. Diese Beobachtung wurde durch die Tatsache, daß die Vorhofvulnerabilität leichter bei höheren als bei langsameren Frequenzen ausgelöst wird, erläutert (25). Eine erste Erklärung dafür, könnte ein Mißverhältnis zwischen der Sauerstoffzufuhr und dem Sauerstoffbedarf des Vorhofgewebes bei höheren Frequenzen sein. Die auf diese Weise hervorgerufene Hypoxie führt nicht nur zu einer Verkürzung des Aktionspotentials sondern auch zu einer Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit und begünstigt infolgedessen das Auftreten von Vorhofflimmern und -flattern.

Eine andere Erklärung für die gesteigerte Vorhofvulnerabilität bei schnellerem Grundrhythmus ist die Tatsache, daß automatische Zellen unter diesen Umständen durch frühzeitig einfallende Reize zum feuern gebracht werden können.

Die gesteigerte Vorhofvulnerabilität bei schnellerem Grundrhythmus kann auch durch die von der Frequenzzunahme verursachten Verkürzungen der effektiven Refraktärzeit erklärt werden.

Bereits 1930 wurde im Tierexperiment die folgende Beziehung beschrieben: eine Verkürzung der effektiven Refraktärzeit des Vorhofes begünstigt die Neigung zur Vulnerabilität. Dieser Effekt erfolgt durch Abnahme der Länge der Umkehrstrecke.

In der vorliegenden Studie konnte man den Zusammenhang zwischen der von FLECAINID erzielten Unterdrückung der Vorhofvulnerabilität und der signifikanten Verlängerung der effektiven Refraktärzeit des rechten Vorhofes und der signifikanten Verkürzung der relativen Refraktärzeit des rechten Vorhofes erkennen.

Obwohl man bei einigen an dieser Studie teilnehmenden Patienten die Vorhofvulnerabilität durch FLECAINID nicht unterdrücken konnte (Tabelle 7 und Abbildung 5 und 6), erreichte man eine Reduzierung der Frequenz der Vorhoffarrhythmie. Auch andere Antiarrhythmika der Klasse IA wie Chinidin und Disopyramid haben dieser Wirkung auf die Frequenz des Vorhofes bei Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.

POP und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit gesichertem Vorhofflimmern, daß die Sensibilität der Vorhofvulnerabilität, geprüft mittels programmierter Vorhofstimulation 80/min, bei 80 % liegt. Durch eine aggressive Stimulation konnte man bei 78 % der Patienten mit gesicherten Anfällen von Vorhofflattern eine gesteigerte Vorhofvulnerabilität feststellen. Andererseits hatten während einer programmierten Vorhofstimulation bei einer Grundfrequenz von 100 und 120 pro Minute nur 68 von 102 Patienten ohne gesichertes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern keine Vulnerabilitätszeichen. Man kann daraus schließen, daß die Spezifität der Vorhofvulnerabilität relativ gering ist und bei 67 % liegt. Demzufolge können aus der vorliegenden Untersuchung nur bedingt Schlüsse auf die Therapie mit FLECAINID bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern gezogen werden.

5. RECHTE KAMMER UND HIS-PURKINJE-SYSTEM

5.1. Parameter zur Untersuchung der Kammerfunktion

Die elektrophysiologischen Eigenschaften der rechten Kammer und des intraventrikulären Leitungssystems wurden mit folgenden Parametern geprüft:

- QRS Dauer
- HV - Intervall
- effektive Refraktärzeit des rechten Ventrikels
- relative Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems
- äußere Begrenzung der Echo-Zone
- innere Begrenzung der Echo-Zone
- kritisches S_2H_2 -Intervall
- maximales S_2H_2 -Intervall

Die QRS-Dauer

Die QRS-Gruppe hat eine Dauer von maximal 100 ms.

Das HV-Intervall

Das im His-Bündel-Elektrogramm gemessene Intervall ist die Zeit vom Beginn der H-Gruppe bis zum Beginn der Kammererregung und beträgt 30 - 55 ms. Eine Verlängerung über die Normalwerte deutet auf eine Verzögerung der Leitung in beiden Tawara Schenkel hin.

Die effektive Refraktärzeit des rechten Ventrikels

ist das längste S_1S_2 -Intervall bei dem S_2 ohne Antwort bleibt.

Die relative Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems

für die retrograde Leitung ist das längste S_1S_2 -Intervall bei dem der vorzeitigen Kammererregung ein sichtbares His-Potential folgt. Während der programmierten Kammerstimulation wird ein S_1S_2 -Inter-

vall erreicht, wo H_2 hinter der Gruppe V_2 sichtbar ist. Dies entspricht der oben genannten relativen Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems. Bei weiterer Verkürzung des S_1S_2 -Intervalls nimmt der Abstand zwischen S_2 und H_2 zu. Beim Erreichen eines kritischen S_2H_2 -Intervalls folgt auf H_2 ein zusätzlicher spontaner Kammer-schlag, dessen Morphologie dem V_1 und V_2 -Schlag ähnelt. Dieser Schlag wird auch als V_3 -Phänomen oder intra-hisäres Reentry bezeichnet.

In der Phase wo ein V_3 -Phänomen in Erscheinung tritt, wurden folgende elektrophysiologische Parameter bestimmt:

äußere Begrenzung der Echo-Zone, innere Begrenzung der Echo Zone, kritisches S_2H_2 -Intervall, maximales S_2H_2 -Intervall.

Die äußere Begrenzung der Echo-Zone

wird als längste S_1S_2 -Intervall, bei dem ein intrahisäres reentry bzw. ein V_3 -Phänomen ausgelöst wurde, definiert.

Die innere Begrenzung der Echo-Zone

wird als kürzeste S_1S_2 -Intervall bei dem ein intrahisäres reentry, bzw. V_3 -Phänomen ausgelöst wurde, definiert.

Das kritische S_2H_2 -Intervall

ist das kürzeste Intervall zwischen dem vorzeitigen Stimulus S_2 und dem darauffolgenden His-Potential (H_2), das zu einem intra-hisären reentry führt.

Sowohl die Begrenzung der Echo-Zone, als auch das kritische S_2H_2 -Intervall sind von Fall zu Fall verschieden.

Das maximale S_2H_2 -Intervall

wird durch das für eine bestimmte Stimulationsfrequenz längste S_2H_2 -Intervall dargestellt.

5.2. Untersuchungsmethoden und statistische Analyse

In der vorliegenden Studie wurden diese Parameter bei allen 10 Patienten zweimal (vor und während der Verabreichung von FLECAINID) bestimmt. Die Initialdosis von FLECAINID betrug 1 mg/kg KG und wurde über 5 Minuten intravenös verabreicht, gefolgt von derselben Dosis in Kurzinfusion über 20 Minuten. Während der Kurzinfusion wurden die elektrophysiologischen Parameter zum zweiten Mal bestimmt.

Es wurden drei Stimulationsfrequenzen verwendet:
100, 120 und 140/min.

Die Durchschnittswerte sämtlicher untersuchter elektrophysiologischer Parameter vor und während der Gabe von FLECAINID wurden errechnet und dann paarweise aufgestellt und durch den t-Test verglichen.

5.3. Ergebnisse

Die Durchschnittswerte der QRS-Dauer und des HV-Intervalls vor und während der Verabreichung von FLECAINID i.v. sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 8: Der Einfluß von FLECAINID auf die Dauer der QRS-Gruppe und des HV-Intervalls

	vor FLECAINID	während der Kurzinfusion von FLECAINID	p
QRS (ms)	100 $\pm$ 15,1	116 $\pm$ 16,6	< 0,01
HV (ms)	42 $\pm$ 7,2	57 $\pm$ 10	< 0,01

Hieraus ist ersichtlich, daß die Gabe von FLECAINID zu einer signifikanten Zunahme beider Parameter geführt hat.

In der Tabelle 9 sind die Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der effektiven Refraktärzeit des rechten Ventrikels (ERZRV) vor und während der Gabe von FLECAINID i.v. erfaßt.

Tabelle 9: Wirkung von FLECAINID auf die effektive Refraktärzeit des rechten Ventrikels

Patient Nr.	Stimulationsfrequenz (Schläge/min)					
	100		120		140	
	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)
1	220	235	205	210	185	205
2	220	225	210	215	195	205
3	265	270	250	255	235	240
4	205	215	195	105	185	195
5	270	270	245	255	235	255
6	240	240	230	235	215	225
7	265	265	250	260	250	265
8	225	240	220	225	210	225
9	240	245	225	235	220	235
10	225	245	225	230	205	220
Mittel- werte	237,5	245,0	225,5	232,5	214,5	227,0
Standard- abwei- chung	22,5	18,6	18,9	19,5	20,7	22,4
p	0,01		0,01		< 0,01	

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß FLECAINID zu einer signifikanten Verlängerung der effektiven Refraktärzeit des rechten Ventrikels geführt hat.

In der Tabelle 10 sind die Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der relativen Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems (RRZHS) vor und während der Gabe von FLECAINID i.v. infolge der Elektrostimulation bei den Grundfrequenzen 100, 120 und 140 pro Minute dargestellt.

Tabelle 10: Wirkung von FLECAINID auf die relative Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems

Patient Nr.	Stimulationsfrequenz (Schläge/min)					
	100		120		140	
	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)
1	320	340	290	310	270	280
2	330	360	310	330	290	300
3	410	400	360	340	320	320
4	400	420	310	340	280	300
5	350	360	300	330	300	310
6	320	320	300	290	280	270
7	390	370	380	390	330	340
8	350	420	360	380	300	330
9	380	380	350	360	280	340
10	360	380	330	350	310	340
Mittelwerte:	361	375	329	342	296	313
Standard- abweichung:	32,8	32,4	31,4	30,1	19,6	25,4
p	NS		< 0,01		< 0,05	

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß FLECAINID zu einer signifikanten Verlängerung der relativen Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems geführt hat. Die bei der Stimulationsfrequenz 100/min festgestellten Verlängerungen der relativen Refraktärzeit des His-Pur-

kinje-Systemen waren statistisch nicht signifikant und bilden im Vergleich zu den übrigen Werten eine Ausnahme.

Die bei den gleichen Stimulationsfrequenzen festgestellten Werte der inneren Begrenzung der Echo-Zone, vor und während der Gabe von FLECAINID i.v., sind in der Tabelle 11 erfaßt.

Tabelle 11: Wirkung von FLECAINID auf die innere Begrenzung der Echo-Zone

Patient Nr.	Stimulationsfrequenz (Schläge/min)					
	100		120		140	
	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)
1	225	240	210	215	200	220
2	225	270	215	230	200	210
3	(270) *	-	255	260	240	245
4	210	220	210	210	230	240
5	275	280	250	270	(250)	-
6	(245)	-	(235)	-	(220)	-
7	(270)	-	(260)	-	(260)	-
8	(240)	-	(300)	-	(260)	-
9	245	250	230	250	220	240
10	240	280	230	260	210	230
Mittelwerte:	236,7	255	228,6	242,1	216,7	230,8
Standard- abweichung:	22,5	25,9	18,4	23,8	16,3	13,6
p	0,05		< 0,05		< 0,01	

* Die in Klammern stehenden Zahlen wurden zur Bestimmung der Mittelwerte und zur statistischen Analyse nicht herangezogen.

Obwohl dieser Parameter für die Stimulationsfrequenzen 100 und 140 pro Minute nur bei 7 Patienten bestimmt wurden, stellt sich jedoch eine signifikante Zunahme der Mittelwerte der inneren Begrenzung der Echo-Zone während FLECAINID-Gabe heraus.

In der folgenden Tabelle sind die bei den Stimulationsfrequenzen von 100, 120 und 140 pro Minute festgestellten Werte der äußeren Begrenzung der Echo-Zone, vor und während der Gabe von FLECAINID i.v. erfaßt.

Tabelle 12: Wirkung von FLECAINID auf die äußere Begrenzung der Echo-Zone

Patient Nr.	Stimulationsfrequenz (Schläge/min)					
	100		120		140	
	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)
1	270	280	240	240	230	290
2	290	310	260	290	240	280
3	(340)*	-	290	300	260	290
4	290	300	290	290	260	270
5	300	340	260	280	(290)	-
6	(260)	-	(260)	-	(230)	-
7	(300)	-	(300)	-	(290)	-
8	(300)	-	(300)	-	(300)	-
9	320	310	290	290	270	300
10	270	300	270	290	270	270
Mittelwerte:	290	306,7	271,4	282,9	255	283,3
Standard- abweichung:	19	19,7	19,6	19,8	15,2	12,1
p	< 0,05		< 0,05		< 0,05	

* Die in Klammern stehenden Zahlen wurden zur Bestimmung der Mittelwerte und zur statistischen Analyse nicht herangezogen.

Sowie bei der Bestimmung der inneren Begrenzung der Echo-Zone konnte man auch bei der Bestimmung der äußeren Begrenzung der Echo-Zone diesen Parameter für die Stimulationsfrequenzen 100 und 140 pro Minute nur bei 6 Patienten und für die Stimulationsfrequenz

120 pro Minute nur bei 7 Patienten messen. Auch die Mittelwerte der äußeren Begrenzung der Echo-Zone nahmen während der FLECAINID-Gabe deutlich zu.

Es folgt eine zusammenfassende Darstellung der kritischen S_2H_2 -Intervalle bei den gleichen Frequenzen vor und während der parenteralen Gabe von FLECAINID.

Tabelle 13: Wirkung von FLECAINID auf das kritische S_2H_2 -Intervall

Patient Nr.	Stimulationsfrequenz (Schläge/min)					
	100		120		140	
	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)
1	200	220	175	210	140	100
2	200	240	205	220	180	230
3	(210)*	-	210	250	180	240
4	170	240	170	260	220	240
5	240	250	230	260	(195)	-
6	(180)	-	(150)	-	(150)	-
7	(200)	-	(200)	-	(180)	-
8	(180)	-	(180)	-	(170)	-
9	230	260	210	250	190	250
10	220	240	210	220	210	225
Mittelwerte:	210	241,7	201,4	238,6	186,7	227,5
Standard- abweichung:	18,9	10	17,5	17,3	20,9	18,5
p	< 0,05		< 0,05		< 0,05	

* Die in Klammern stehenden Zahlen wurden zur Bestimmung der Mittelwerte und zur statistischen Analyse nicht herangezogen.

Auch bei der Ermittlung der kritischen S_2H_2 -Intervalle wurden die Werte für die Stimulationsfrequenz ^{env}100 und 140 pro Minute nur bei 6 Patienten und für die Stimulationsfrequenz 120 pro Minute nur bei 7 Patienten bestimmt. Dennoch konnte man eine signifikante Verlängerung der kritischen S_2H_2 -Intervalle bei allen 3 getesteten Frequenzen feststellen.

In der Tabelle 14 sind die maximalen S_2H_2 -Intervalle bei den 3 getesteten Frequenzen vor und während der FLECAINID-Gabe zusammengefaßt.

Tabelle 14: Wirkung von FLECAINID auf das maximale S_2H_2 -Intervall

Patient Nr.	Stimulationsfrequenz (Schläge/min)					
	100		120		140	
	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)	V (ms)	W (ms)
1	280	320	270	310	255	280
2	280	295	250	330	220	290
3	260	280	290	310	210	310
4	280	300	290	340	240	280
5	265	360	235	260	235	200
6	220	230	165	160	160	170
7	260	270	260	260	190	200
8	270	320	180	340	280	340
9	300	310	290	290	230	300
10	300	330	280	320	270	295
Mittelwerte:	217,5	301,5	251,0	292,0	229,0	266,5
Standard- werte:	23,1	35,9	45,4	54,6	36,5	56,1
p	< 0,01		< 0,01		< 0,05	

Auch durch die Ermittlung der maximalen S_2H_2 -Intervalle konnte man eine signifikante Verlängerung dieser Werte bei allen 3 getesteten Frequenzen feststellen.

In den Abbildungen 7 - 11 sind die Oberflächenableitung I , V_1 und aVF , das His-Bündel-Elektrogramm (HBE) und eine bipolare Ableitung aus der rechten Kammer (RV) des Patienten Nr. 2 während einer vorzeitigen programmierten Kammerstimulation bei einer Frequenz von 100/min dargestellt. Das Vorzeitigkeitsintervall S_1S_2 wird allmählich gekürzt.

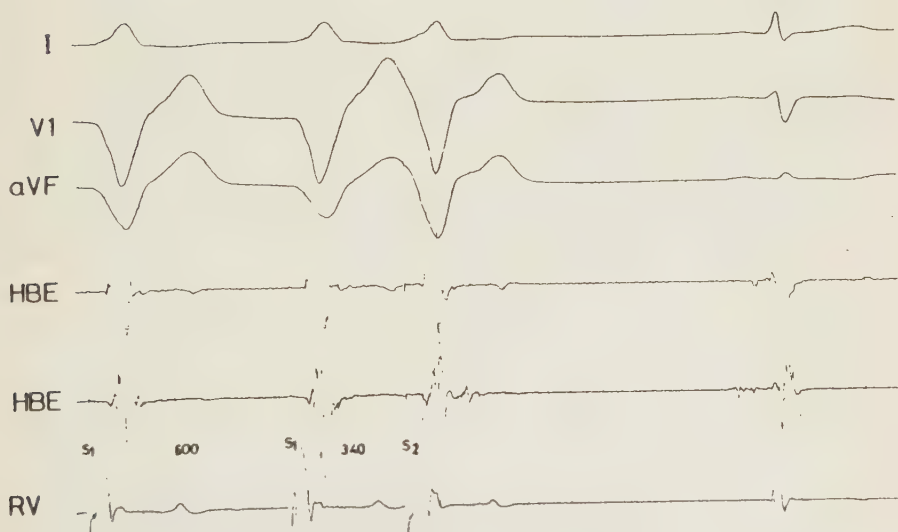


Abb. 7: Patient Nr. 2: Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz von 100/min. S_1S_2 -Intervall 340 ms. Nach V_2 folgt kein His-Bündel-Potential.

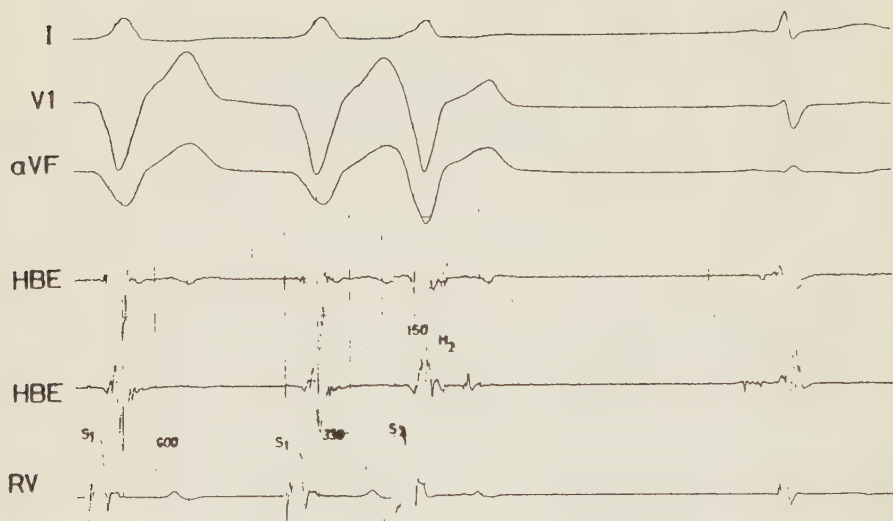


Abb. 8: Patient Nr. 2: Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz von 100/min. Das S_1S_2 -Intervall beträgt 330 ms. Nach V_2 erscheint ein H-Potential. Das S_2H_2 -Intervall beträgt 150 ms. Also ist das S_1S_2 -Intervall von 330 ms die relative Refraktärzeit des 1 Hfs-Purkinje-Systems (das längste S_1S_2 -Intervall bei dem der vorzeitigen Kammererregung ein sichtbares His-Potential folgt).

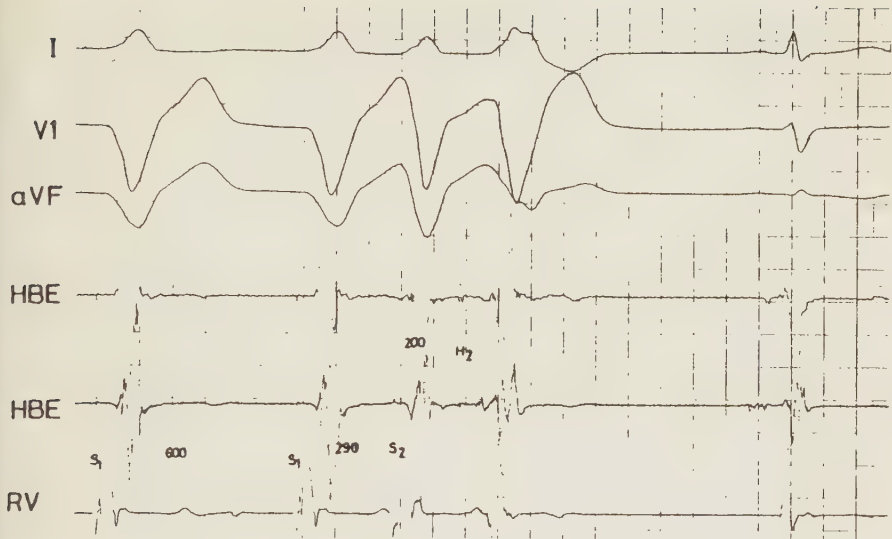


Abb. 9: Patient Nr. 2: Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz von 100/min. S_1S_2 -Intervall 290 ms. Dem His-Potential folgt ein spontaner linksschenkelblockartig deformierter Kammer Schlag (V_3 -Erregung). Das S_2H_2 -Intervall verlängert sich auf 200 ms. Das S_1S_2 -Intervall von 290 ms stellt die äußere Begrenzung der Echo-Zone dar (das längste S_1S_2 -Intervall bei dem ein V_3 -Phänomen ausgelöst wird).²

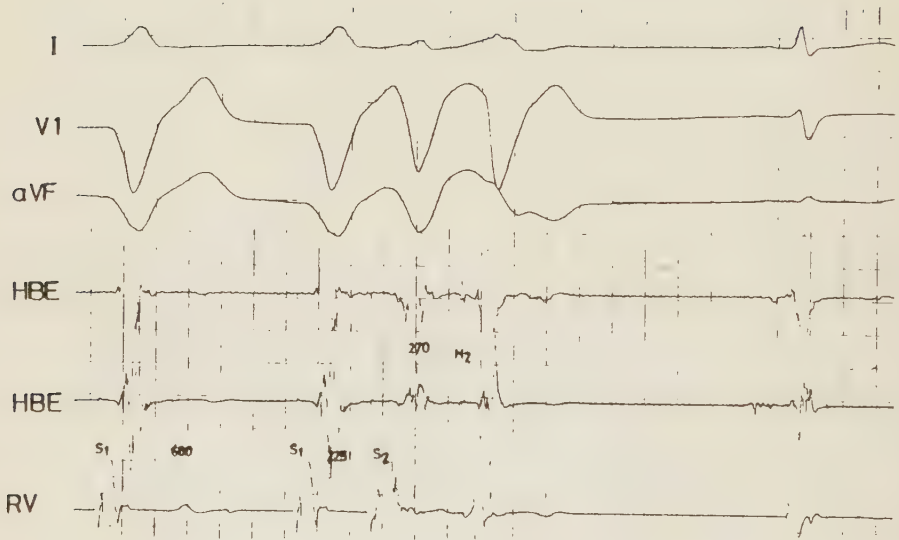


Abb. 10: Patient Nr. 2: Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz von 100/min. S_1S_2 -Intervall 225 ms. Dem H_2 -Potential folgt noch die V_3 -Erregung. Das S_1S_2 -Intervall von 225 ms befindet sich noch innerhalb der Echo-Zone. Das S_2H_2 -Intervall hat sich auf 270 ms verlängert.

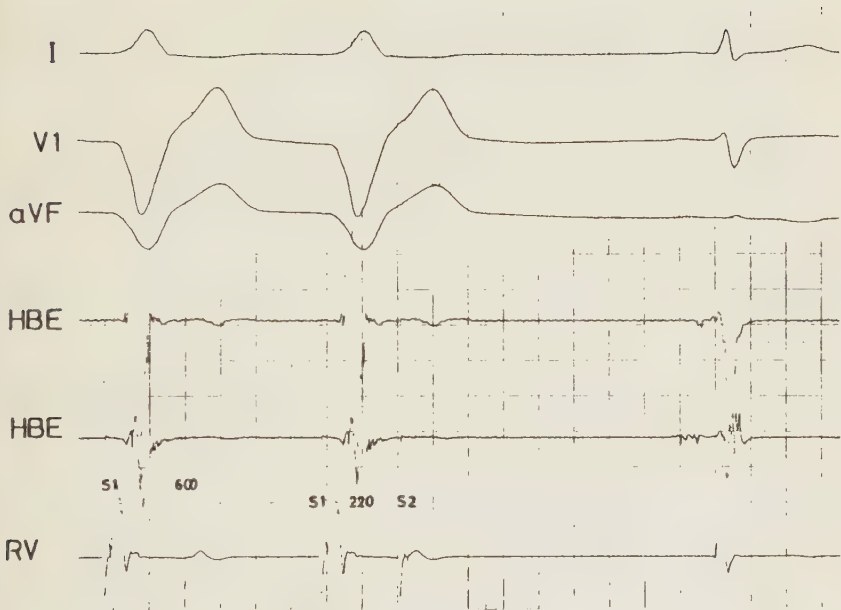


Abb. 11: Patient Nr. 2: Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz von 100/min. S_1S_2 -Intervall 220 ms. Dem vorzeitigen Stimulus S_2 folgt keine Kammererregung. Die effektive Refraktärzeit ist somit erreicht.

In den Abbildungen 12 - 16 sind die gleichen Ableitungen des Patienten Nr. 2 während einer vorzeitigen programmierten Kammerstimulation wie zuvor, bei gleichzeitiger FLECAINID-Gabe dargestellt.

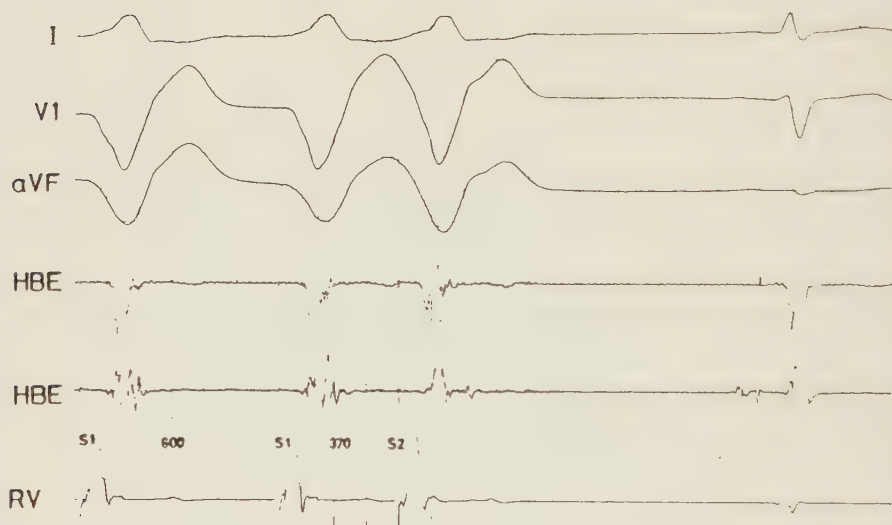


Abb. 12: Patient Nr. 2: Während der Gabe von FLECAINID i.v. programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz von 100/min. Das S_1S_2 -Intervall beträgt 370 ms. Nach V_2 folgt kein His-Bündel-Potential.

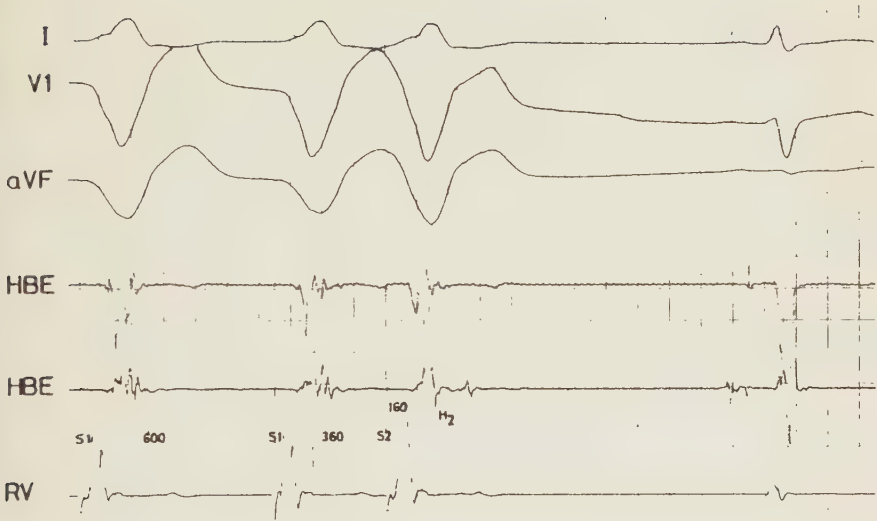


Abb. 13:

Patient Nr. 2 während der Gabe von FLECAINID i.v..
Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz
von 100/min. Das S_1S_2 -Intervall beträgt 360 ms. Nach
 V_2 erscheint ein H-Potential. Also beträgt die relative
Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems während der
Gabe von FLECAINID 360 ms gegenüber 330 ms vor der
Gabe von FLECAINID. Das S_2H_2 -Intervall beträgt 160 ms.

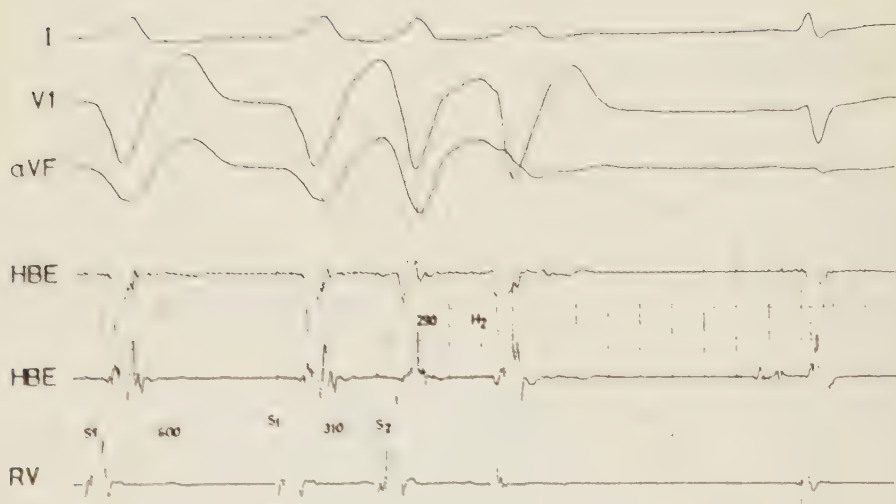


Abb. 14: Patient Nr. 2 während der Gabe von FLECAINID i.v..
 Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz von 100/min. S_1S_2 -Intervall: 310 ms.
 Dem His-Potential₂ folgt ein spontaner linksschenkelblockartig deformierter, Kammer Schlag (V_3 -Erregung). Also die äußere Begrenzung der Echo Zone ist mit 310 ms während der Gabe von FLECAINID verlängert gegenüber 290 ms vor der Gabe von FLECAINID. Das S_2H_2 -Intervall ist mit 290 ms auch deutlich verlängert gegenüber dem vor der Gabe von FLECAINID gemessenen Wert.

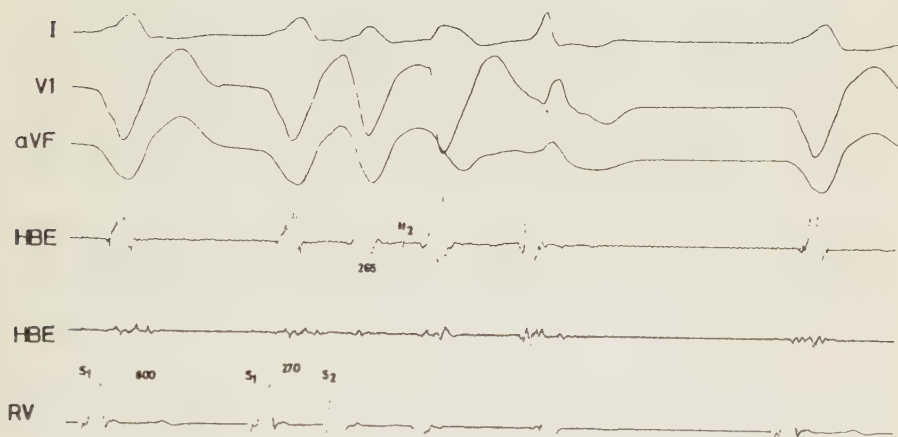


Abb. 15: Patient Nr. 2 während der Gabe von FLECAINID i.v..
 Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz
 von 100/min. S₁S₂-Intervall: 270 ms. Auch hier folgt
 dem H-Potential eine V₃-Erregung. Dieses S₂S₃-Inter-
 vall befindet sich innerhalb der Echo-Zone. Das S₂H₂-
 Intervall beträgt 265 ms.

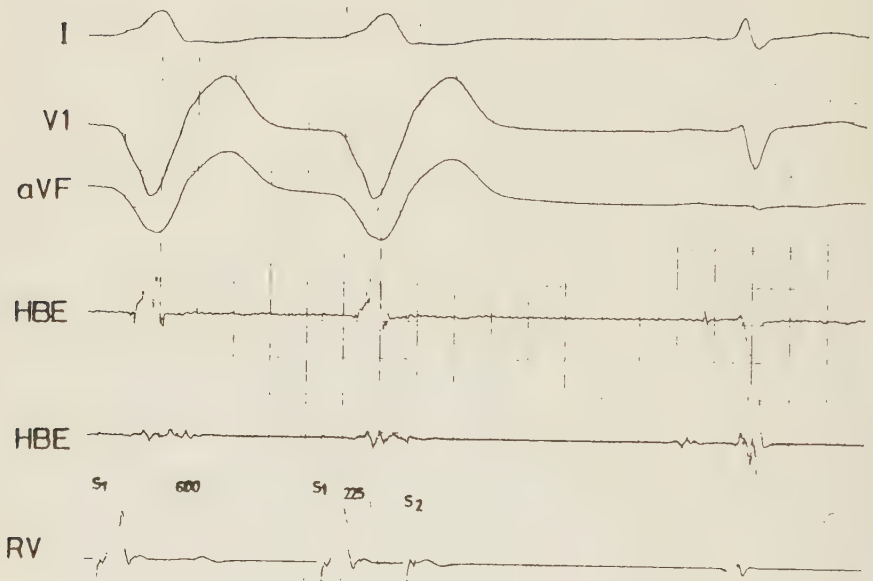


Abb. 16: Patient Nr. 2 während der Gabe von FLECAINID i.v..
Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz
von 100/min. S_1S_2 -Intervall: 225 ms. Dem vorzeitigen
Stimulus S_2 folgt keine Kammererregung. Die effektive
Refraktärzeit der rechten Kammer ist somit um 5 ms
länger als vor der Gabe von FLECAINID.

Die folgenden zwei Registrierungen stammen vom Patienten Nr. 7 und wurden vor und während der Kurzinfusion von FLECAINID durchgeführt. Dargestellt sind die Oberflächenableitungen I, aVF und V_1 sowie die bipolare Ableitung aus dem oberen rechten Vorhof (HRA), das His-Bündel-Elektrogramm (HBE) und eine bipolare Ableitung aus der rechten Kammer (RV). Die vorzeitige programmierte Kammerstimulation wurde mit einer Frequenz von 100/min durchgeführt. Das Vorzeitigkeits-Intervall betrug 270 ms sowohl vor, als auch während der Kurzinfusion von FLECAINID.

Beide Abbildungen sollen die Unterdrückung des durch FLECAINID hervorgerufenen intrahisären reentry verdeutlichen.

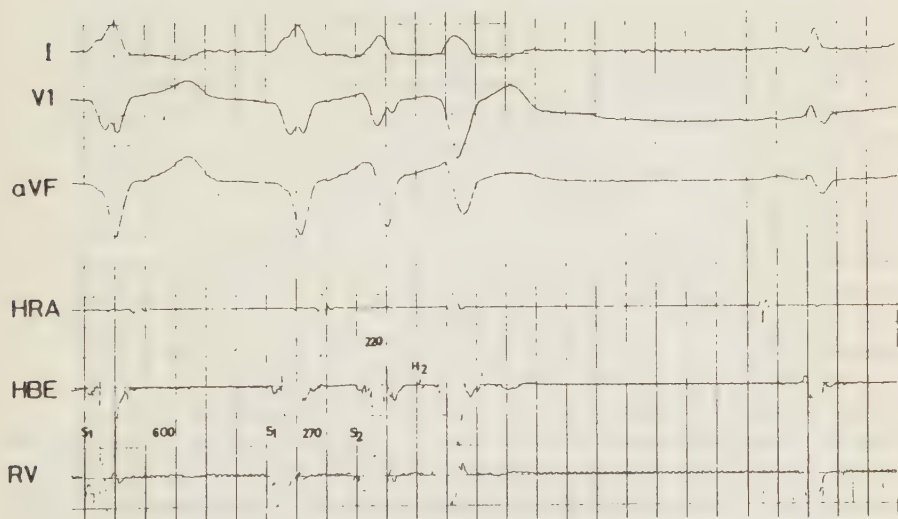


Abb. 17: Patient Nr. 7: Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz von 100/min. S_1S_2 -Intervall: 270 ms (vor der Gabe von FLECAINID). Der vorzeitig einfallende Stimulationsimpuls S_2 wird von der Kammer retrograd zum His'schen-Bündel (H_2) in einem Abstand von 220 ms geleitet. Dem H_2 -Potential folgt ein spontaner linksschenkelblockartig deformierter Kammer Schlag.

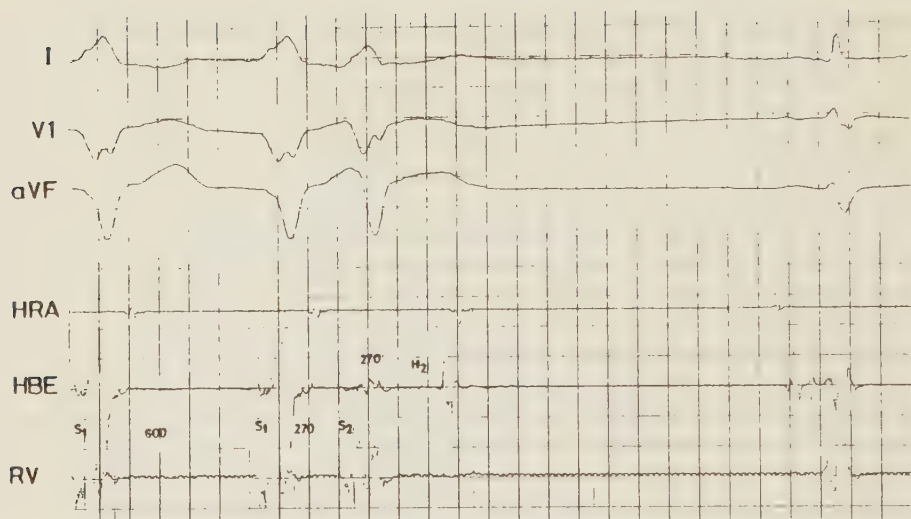


Abb. 18: Patient Nr. 7 während der Kurzinfusion von FLECAINID. Programmierte Kammerstimulation bei einer Frequenz von 100/min. Das S_1S_2 -Intervall beträgt 270 ms. Das S_2H_2 -Intervall beträgt ebenfalls 270 ms (gegenüber 220 ms vor FLECAINID-Gabe). Trotzdem folgt dem His-Potential keine V_3 -Erregung. Es ergibt sich, daß durch FLECAINID-Gabe das intrahisäre reentry unterdrückt wird.

5.4. Diskussion

Wie schon erwähnt, bewirkt FLECAINID, das neue Antiarrhythmikum der Klasse I-a, bei Patienten, die auf andere Antiarrhythmika nicht angesprochen haben, eine weitgehende bis vollständige Unterdrückung der ventrikulären Extrasystolen und ventrikulären Tachycardien. Diese starke antiarrhythmische Wirkung wurde sowohl in den Vereinigten Staaten (33) als auch in der Bundesrepublik Deutschland (21, 67) in klinischen Untersuchungen festgestellt.

Sowie bei den bisher bekannten Antiarrhythmika (Procainamid, Diphenylhydantoin, Lidocain) wurden bereits einige elektrophysiologische Untersuchungen der Kammer vor und nach der Gabe von FLECAINID durchgeführt (31).

Die in der vorliegenden Studie untersuchten elektrophysiologischen Parameter zeigten in der Mehrzahl der Fälle statistisch signifikante Veränderungen nach der intravenösen Gabe von FLECAINID.

Wie aus der Tabelle 8 ersichtlich, führte die Gabe von FLECAINID zu einer signifikanten Zunahme der QRS-Dauer und des HV-Intervalls. Diese Ergebnisse zeigen, daß FLECAINID eine Verzögerung der Erregungsleitung in beiden Tawara Schenkel und eine Verlangsamung der Erregungsausbreitung in der ganzen Kammermuskulatur bewirkt. Die Verlangsamung der Erregungsausbreitung in den Ventrikeln wurde schon in den bisher durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen festgestellt (31). Die Abnahme der Depolarisationsgeschwindigkeit ist eine elektrophysiologische Eigenschaft der Antiarrhythmika der Klasse I und ist eigentlich eine gewünschte therapeutische Wirkung. Eine Verbreiterung der QRS-Gruppe im Oberflächen-EKG ist unter der Behandlung mit Aprindine, Chinidin, Spartein, Ajmalin, Disopyramid, Procainamid, Propafenon auch feststellbar. Mexilit beeinflusst die intraventrikuläre Erregungsausbreitung weniger, während unter therapeutischen Lidocaindosen die Änderung der QRS-Dauer ausbleiben (32).

Die effektive Refraktärzeit der rechten Kammer war bei allen drei getesteten Frequenzen nach FLECAINID signifikant länger als wäh-

rend der Kontrollstimulation (Tabelle 9).

In den bisher durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen wurde diese Wirkung von FLECAINID bereits festgestellt (31).

Auch andere Antiarrhythmika der Klasse I verlängern die effektive Refraktärzeit des rechten Ventrikels: Procainamid, Ajmalin, Spartein, Chinidin, Aprindine. Dagegen verlängern Lidocain und Diphenylhydantoin, die auch der Klasse I zugehören, die effektive Refraktärzeit des rechten Ventrikels nicht (32).

In der Tabelle 10 ist die relative Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems für die retrograde Leitung dargestellt. Man konnte für die Frequenzen 120 und 140/min nachweisen, daß FLECAINID die relative Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems signifikant verlängert. SEIPEL und Mitarbeiter haben eine Verlängerung der Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems für die antegrade Leitung durch FLECAINID, bestimmt mittels programmierter Vorhofstimulation, festgestellt. Es ist also nachgewiesen, daß FLECAINID auf das His-Purkinje-System depressorisch wirkt. Auch Procainamid führt zu einer Verlängerung der relativen Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems, während Diphenylhydantoin und Lidocain diesen Parameter verkürzen (13, 26, 27, 28).

Das V_3 -Phänomen ist eine Art des macro reentry bei dem die beiden Tawara Schenkel und das His'sche Bündel als wichtigste Bestandteile der Kreiserregung zu betrachten sind. Wie an anderer Stelle schon beschrieben, wird die V_3 -Erregung als eine physiologische Reaktion des Kammermyokards auf die künstliche, vorzeitige Reizung gedeutet und wird bei mehr als 50 % der vermutlich herzgesunden Patienten beobachtet. Eine vorzeitige Reizung der Kammer während eines stimulierten Kammerrhythmus verstärkt die inhomogene Repolarisation verschiedener Myokardfasersysteme und des spezifischen Leitungssystems des normalen Herzens und schafft damit die Voraussetzung für eine Wiedereintrittserregung. Somit bekommt das V_3 -Phänomen die Bedeutung einer Modellarrhythmie und wird zur Prüfung der

der Wirkung von Antiarrhythmika auf das His-Purkinje-System verwendet. Die spontane V_3 -Extrasystole ist eine isolierte, lokale Wiedereintrittserregung die am Ort der Stimulation im rechten Ventrikel entsteht.

Sie weist das Bild eines Linksschenkelblockes auf und gleicht somit der V_1 und V_2 -Erregung. Die Entstehung der V_3 -Erregung hängt somit von 3 elektrophysiologischen Größen ab:

1. von dem Ausmaß der Leitungsverzögerung der vorzeitigen Erregung im spezifischen Leitungssystem;
2. von der Frequenz des Grundrhythmus;
3. von der Höhe der diastolischen Reizschwelle.

Es wurde eine positive Korrelation zwischen der Leitungsverzögerung, der vorzeitigen Kammererregung im intraventrikulären Leitungssystem und der Neigung zur V_3 -Erregung gefunden. Zwischen Frequenz und Grundrhythmus oder der diastolischen Reizschwelle einerseits, und der Häufigkeit der V_3 -Erregung andererseits, wurde eine umgekehrte proportionale Beziehung festgestellt (15).

Nach den derzeitigen theoretischen Vorstellungen erfolgt der Ablauf der V_3 -Erregung folgenderweise:

Nach kurzen V_1V_2 -Intervallen wird die V_2 -Erregung retrograd im rechten Schenkel blockiert (weil der rechte Schenkel noch refraktär ist) und wird dann über den linken Schenkel geleitet (die Refraktärzeit des linken Schenkels ist bereits abgeklungen).

Es folgt eine Depolarisation des His'schen Bündels und die Erregung wird anterograd über den rechten Schenkel (der rechte Schenkel ist jetzt nicht mehr refraktär) geleitet. Danach führt die V_3 -Erregung zur Aktivierung der Kammermuskulatur (27) (Abb. 19 A).

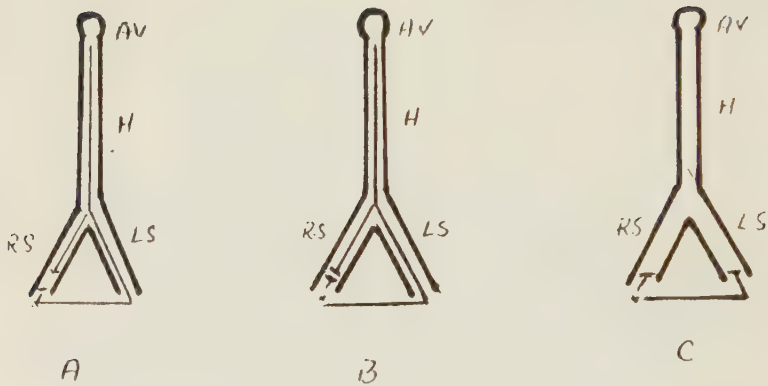


Abb. 19: Schematische Darstellung des reentry-Phänomens und Unterdrückung von reentry durch FLECAINID.
 A: Das reentry-Phänomen
 B: Unterdrückung von reentry durch FLECAINID. Entwicklung eines bidirektionalen Rechtsschenkelblocks aus einem unidirektionalen Block.
 C: Unterdrückung von reentry durch FLECAINID. Entstehung beidseitiger retrograder Schenkelblocks.

Die Echo-Zone oder reentry-Zone des His-Purkinje-Systems innerhalb der die V_3 -Erregung erscheint, ist nach innen und nach außen begrenzt. Beide Werte sind in der vorliegenden Arbeit vor und während der Gabe von FLECAINID in den Tabellen 11 und 12 dargestellt. Die Parameter zeigten nach FLECAINID eine signifikante Zunahme der Mittelwerte bei den 3 getesteten Frequenzen, d.h. eine Verschiebung der Echo-Zone zugunsten längerer S_1S_2 -Intervalle, die infolge der depressorischen Wirkung der Substanz auf das intrahisäre reentry zustande kommt.

Die kritischen S_2H_2 -Intervalle, die die kritische Verlängerung der V_2 -Erregung im intraventrikulären Leitungssystem widerspiegeln, sind vor und während der Gabe von FLECAINID in der Tabelle 13 dargestellt. Die signifikante Verlängerung der kritischen S_2H_2 -Intervalle nach FLECAINID bedeutet, daß die V_3 -Erregungen schon bei relativ langen S_1S_2 -Intervallen auftreten. Die Verlängerung der kritischen S_2H_2 -Intervalle ist die Folge der verlängerten Refraktärzeit des rechten Tawara Schenkels. Die gleiche Wirkung wie FLECAINID auf die Echo-Zone (innere und äußere Begrenzung) und auf das S_2H_2 -Intervall hat auch Procainamid, dessen Wirkung auf die elektrophysiologischen Parameter des Herzens von REDDY und LINCH beschreiben wurde (27).

Die signifikante Verlängerung der maximalen S_2H_2 -Intervalle, die auch in der Tabelle 14 dargestellt wurden, sind ebenfalls Folgen der deutlichen Leitungsverzögerung im His-Purkinje-System. Die Verlängerung der maximalen S_2H_2 -Intervalle ist auch durch die Gabe von Procainamid erreicht worden.

In 3 von 10 Patienten erreichte man durch FLECAINID-Gabe eine Unterdrückung des V_3 -Phänomens. Die Verlängerung der effektiven Refraktärzeit des rechten Ventrikels nach FLECAINID-Gabe verhinderte eine weitere Zunahme des S_2H_2 -Intervalls und das kritische S_2H_2 -Intervall wurde nicht erreicht.

REDDY und Mitarbeiter fanden nach Procainamid i.v. eine Unterdrückung des intrahisären reentry bei 8 von 13 Patienten. Sie haben

auch die möglichen Mechanismen, die zu dieser Unterdrückung führen, die auch für die Wirkung von FLECAINID gültig sein könnten, beschrieben. Einerseits ist es die Entwicklung eines bidirektionalen Rechtsschenkelblocks, der zur Blockierung der zu langsam geleiteten Erregung führt. Andererseits kommt es nach der intravenösen Gabe von FLECAINID zu einer Blockierung der Erregungsleitung in beiden Schenkeln (27) (Abb. 19 B und C).

Im Gegensatz zu Procainamid und FLECAINID führen Lidocain (28) und Diphenylhydantoin (13) zu einer Verschiebung der Echo-Zone zugunsten niedriger S_1S_2 -Intervalle, ebenfalls zur Verkürzung der kritischen und maximalen S_2H_2 -Intervalle, während die effektive Refraktärzeit der rechten Kammer nur geringgradig verändert wird. Daraus läßt sich schließen, daß die Beeinflussung des V_3 -Phänomens von Lidocain und Diphenylhydantoin durch Veränderung der Leitung und der Refraktärzeit im His-Purkinje-System erfolgt.

Hauptsächlich führen diese Antiarrhythmika in einigen Fällen zur Unterdrückung des unidirektionalen Blocks im rechten Schenkel, also zur Leitung der V_2 -Erregung über den rechten Schenkel in das His-Bündel, infolge des Ausbleibens einer ausreichenden Verzögerung der Erregungsausbreitung im His-Purkinje-System. In diesen Fällen kommt das V_3 -Phänomen natürlich nicht zustande. Es ist noch nicht klar, warum nur bei einigen Patienten diese Antiarrhythmika in therapeutischen Dosen zur Unterdrückung des intrahisären reentrys führen (13).

Andere Substanzen mit antiarrhythmischer Wirkung, so die Calcium-Antagonisten Verapamil und Diltiazem haben keinen Einfluß auf die Refraktärzeiten der rechten Kammer und des His-Purkinje-Systems. Außerdem beeinflussen sie auch das intrahisäre reentry nicht.

Die Feststellungen erklären die Tatsache, daß diese Substanzen keine antiarrhythmische Wirkung im Ventrikelbereich haben. Sowohl aus den Abbildungen 7 - 16, die die Registrierungen bei Patient Nr. 2 vor und nach der Gabe von FLECAINID darstellen, als auch aus den Abbildungen 17 und 18 von Patient Nr. 7, ist die beschrie-

bene Wirkung von FLECAINID auf die elektrophysiologischen Parameter der Kammer ersichtlich. Diese Wirkung bezieht sich hauptsächlich auf die Unterdrückung des intrahisären reentrys oder auf die Verschiebung der reentry-Zone des His--Purkinje-Systems zugunsten längerer S_1S_2 -Intervalle. Durch diese Wirkung kann ein Antiarrhythmikum eine auf den reentry-Mechanismus beruhende Herzrhythmusstörung unterdrücken.

6. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSIONEN

Der Wirksamkeit von FLECAINID in Vorhofrhythmusstörungen schenkte man bis zur Zeit keine besondere Aufmerksamkeit und es wurden nur wenige Berichte, die sich mit diesem Problem befaßten, veröffentlicht.

In der vorliegenden Studie wurde diese Wirkung untersucht. Das Phänomen der Vorhofvulnerabilität wurde als Modell zur Bewertung der Wirkung dieses Antiarrhythmikums auf die Vorhoftätigkeit bei Patienten mit arteriellen Tachyarrhythmien verwendet.

Durch intravenöse FLECAINID-Gabe konnten, während festfrequenter Vorhofstimulation, die durch einen frühzeitigen Teststimulus ausgelösten Vorhofvulnerabilitätszeichen in der Mehrzahl der Fälle (6 von 10 bei der Grundfrequenz 120/min und 7 von 10 bei der Grundfrequenz 100/min) unterdrückt werden. In den Fällen, in denen die Vorhofvulnerabilitätszeichen nicht unterdrückt wurden, kam es zu einer Reduzierung der Frequenz der durch frühzeitigen Teststimulus ausgelösten Vorhofarrhythmie. Gleichzeitig konnte man nach der FLECAINID-Gabe eine signifikante Verlängerung der effektiven Refraktärzeit des rechten Vorhofes, eine signifikante Verkürzung der relativen Refraktärzeit des rechten Vorhofes, sowie eine verzögerte

Leitungszeit im rechten Vorhof, die durch die Verlängerung der P-Welle und des PA-Intervalls ausgedrückt wird, feststellen.

Diese Eigenschaften von FLECAINID rechtfertigen den Versuch dieses Antiarrhythmikums in der Behandlung der Vorhofarrhythmien zu verwenden. Auch bei der Untersuchung anderer Antiarrhythmika der Klasse I wie Chinidin, werden die gleichen elektrophysiologischen Eigenschaften festgestellt.

Allerdings, in bezug auf die Wirksamkeit des antiarrhythmischen Effekts bei Vorhofrhythmusstörungen, erlauben die besprochenen Ergebnisse keinen Vergleich zwischen FLECAINID und den anderen Antiarrhythmika mit den gleichen elektrophysiologischen Eigenschaften wie etwa Chinidin.

In der Behandlung ventrikulärer Tachycardien und ventrikulärer Extrasystolen hat sich FLECAINID schneller durchgesetzt als bei Vorhofrhythmusstörungen. FLECAINID wurde erfolgreich bei Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen, die auf die herkömmlichen Antiarrhythmika nicht angesprochen haben, eingesetzt.

Die vorliegende Studie kann als ein Beitrag zu den theoretischen Grundlagen der Behandlung von ventrikulären Rhythmusstörungen mit FLECAINID betrachtet werden. Als Modell wurde die Wirkung des Antiarrhythmikums auf das intrahisäre reentry untersucht. Das intrahisäre reentry stellt eine Art von macroreentry dar, bei dem die beiden Schenkel und das His-Bündel die wichtigsten Bestandteile des Erregungskreises sind.

In dieser Studie erreichte man durch FLECAINID-Gabe in 3 von 10 Patienten eine völlige Unterdrückung des V_3 -Phänomens.

Es besteht eine Übereinstimmung darüber, daß das intrahisäre reentry kaum als Mechanismus der ventrikulären Tachycardien betrachtet werden kann. Dennoch können Wiedereintrittserregungen, die in der Kammermuskulatur über kurze Wege kreisen für einige ventrikuläre Arrhythmien, die in der Klinik vorkommen, verantwortlich sein.

Die Unterdrückung des V_3 -Phänomens durch FLECAINID beweist seine ausgeprägte antiarrhythmische Wirkung.

Aber man konnte auch die signifikanten Veränderungen der übrigen elektrophysiologischen Parameter der Kammer feststellen, die ebenfalls die depressorische Wirkung von FLECAINID auf das intrahisäre reentry erklären.

Durch die Verlängerung der Dauer der QRS-Gruppe und des HV-Intervalls konnte man auf eine Verlangsamung der Erregungsausbreitung in der Kamtermuskulatur schließen. Die Verlängerung der effektiven Refraktärzeit des rechten Ventrikels und relativen Refraktärzeit des His-Purkinje-Systems sowie die Verschiebung der Echo-Zone zugunsten längerer S_1S_2 -Intervalle und die Verlängerung der kritischen S_2H_2 -Intervalle nach der Gabe von FLECAINID weisen auf die wichtigsten Wirkungen der Substanz hin: Zunahme sowohl der antegraden als auch der retrograden Überleitungszeit im His-Purkinje-System und Zunahme der Refraktärzeit und Überleitungszeit im intraventrikulären Leitungssystem während der antegraden Erregungsleitung.

Im Vergleich zu der Wirkung von FLECAINID auf das intrahisäre reentry, ist die Wirkung dieses Antiarrhythmikums auf die über kleinere Wege kreisende Wiedereintrittserregung wahrscheinlich stärker (26). REDDY und Mitarbeiter (26) postulieren, daß die erforderliche Steigerung der Refraktärzeit zur Unterdrückung der Wiedereintrittserregung im Falle eines micro-reentrys wesentlich kleiner als im Falle eines macro-reentrys ist. Daraus läßt sich die gute Wirksamkeit von FLECAINID auf die ventrikulären Rhythmusstörungen ableiten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABENDROTH, R.-R., SEIPEL, L., BREITHARDT, G.:
Klinisch elektrophysiologische Effekte des neuen Antiarrhythmikums R 818 (Flecainid)
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 86, 613 (1980)
2. AKHTAR, M., DAMATO, A.N., BATSFORD, W. P., RUSKIN, J.N., BIMBOLA OGUNKELU, J., VARGAS, G.:
Demonstration of reentry within the His-Purkinje system in man
Circulation 50, 1150 (1974)
3. AKHTAR, M., GILBERT, C., WOLF, F.G., SCHMIDT, D.H.:
Reentry within the His-Purkinje system. Elucidation of reentrant circuit using right bundle branch and His bundle recordings
Circulation 58, 295 (1978)
4. ANDERSON, J.L., STEWART, J.R., PERRY, B.A., van HAMERSVELD, D.D., JOHNSON, T.A., CONRAD, G.J., CHANG, S. F., KVAM, D.C., PITT, B.:
Oral flecainid acetate for the treatment of ventricular arrhythmias
New Engl. J. Med. 305, 473 (1981)
5. ANTONI, H., HAAP, K., HOMBURGER, H., NEMITZ, H.:
Zur Elektrophysiologie der sogenannten Flimmerschwelle des Herzens
In: Herzrhythmusstörungen. Neue theoretische und klinische Aspekte
3. Wiener Arrhythmie-Symposium, 23. und 24. Februar 1978.
Hrsg.: F. K. Schattauer Verlag, S. 15, Stuttgart - New York (1979)
6. BENDER, F.:
Klinische Beobachtungen nach i.v. Injektion und einmaliger oraler Gabe von Flecainid
In: Flecainid - experimentelle Befunde und klinische Erfahrungen
Hrsg.: F. Bender, G. Cronheim, S. 141, Stuttgart - New York, Gustav-Fischer Verlag (1982)
7. BENDER, F., BRISSE, B., CRONHEIM, G., DÖBBELER, R., GÜLKER, H., BRAMANN, H.U.:
Extrasystoliebehandlung mit Flecainid
Z. Kardiologie 68, 173 (1979)
8. BENDER, F., BRISSE, B., GRADAUS, D., KOCH, R.:
Pharmakotherapie der Herzrhythmusstörungen - eine Übersicht
In: Herzrhythmusstörungen. Neue theoretische und klinische Aspekte
3. Wiener Arrhythmie-Symposium, 23. und 24. Februar 1978.
Hrsg.: F. K. Schattauer-Verlag, S. 431, Stuttgart - New York (1978)

9. BLUSCHKE, V., BREITHARDT, G., ABENDROTH, R.-R., SEIPEL, L.:
Wirkung von Flecainid auf chronische ventrikuläre Arrhythmien
Z. Kardiologie 71, 284 (1982)
10. BREITHARDT, G., SEIPEL, L.:
The influence of drugs on sinoatrial conduction time in man
In: Cardiac Pacing. Diagnostic and Therapeutic Tools
E.D.B. Lüderitz, Springer-Verlag, Berlin (1976), S. 58
11. BORCHARD, U., BOISTEN, M.:
Flecainid: Elektrophysiologische Effekte eines neuen Antiarrhythmikums
Z. Kardiologie 70, 294 (1981)
12. CONRAD, G.J., CARLSON, G.L., FROST, J.W., OBER, R.E.:
Human plasma pharmacokinetics of flecainide acetate (R-818),
a new antiarrhythmic, following single oral and intravenous doses
Clin. Pharmacol. Ther. 25, 218 (1979)
13. DHATT, M.S., AKHTAR, M., REDDY, P., GOMES, J.A.C., LAU, S.H., CARACTA, A.R., DAMATO, A.N.:
Modification and abolition of reentry within the His-Purkinje system in man by diphenylhydantoin
Circulation 56, 720 (1977)
14. FLEISCHMANN, D.W., POP, T.:
Spezielle Diagnostik der Arrhythmien im Kammerbereich
In: Herzrhythmusstörungen. Neue theoretische und klinische Aspekte
3. Wiener Arrhythmie-Symposium, 23. und 24. Februar 1978.
Hrsg.: F.K. Schattauer-Verlag, S. 263, Stuttgart - New York (1978)
15. FLEISCHMANN, D.W., POP, T., MARSCHALL, H.U., WIESENER, M.U., de BAKKER, J.M.T., ERBEL, R.:
Über die Vulnerabilität der menschlichen Herzkammer bei vorzeitiger Stimulation. Elektrophysiologische Befunde
Z. Kardiologie 68, 419 (1979)
16. GÜLKER, H., BRISE, B., THALE, J., SCHINDELHAUER, F., HEUER, H., TEERLING, K., BENDER, F.:
Wirkung von Flecainid auf Hämodynamik und Herzrhythmus bei akutem experimentellen Myokardinfarkt
Z. Kardiologie 69, 240 (1980)
17. HOBACK, J., HODGES, M., FRANCIS, G.S., SHARMA, B., ASINGER, R.W.:
Flecainide (R-818) - a new antiarrhythmic agent: Effects on ventricular premature beats
Circulation 58, 246 (1978)

18. HODESS, A.B., FOLLANSBEE, W.P., SPEAR, J.F.,
MOORE, E.N.:
Electrophysiological effects of a new antiarrhythmic agent,
Flecainide, on the intact canine heart
J. Cardiovasc. Pharmacol. 1, 417 (1979)
19. JOSEPHSON, M.E., KASTOR, J.A., MORGANROTH, J.:
Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic,
electrocardiographic and hemodynamic correlates
J. Cardiol. 39, 967 (1977)
20. KAINDL, F., ZILCHER, H.:
Der Stellenwert der Herzrhythmusstörungen in Klinik und
Praxis
in: Herzrhythmusstörungen. Neue theoretische und klinische
Aspekte
3. Wiener Arrhythmie-Symposium, 23. und 24. Februar 1978,
Hrsg.: F. K. Schattauer-Verlag, S. 3, Stuttgart - New York
(1978)
21. KLEMP, H.-W., WALENTA, M., BENDER, F.:
Die antiarrhythmische Wirkung von Flecainid bei ventrikulärer
Extrasystole
Herz/Kreislauf 12, 358 (1980)
22. ORNING, O.M.:
Electrophysiologic effects of flecainide acetate in arrhythmias
Abstr. 8th World Congress of Cardiology, Tokyo, September
17 - 23, 1978, S. 480
23. POP, T.:
Syndrom des kranken Sinusknoten. Elektropathologische und
klinische Konsequenzen
Habilitationsschrift, Aachen, 1979
24. POP, T., FLEISCHMANN, D., EFFERT, S.:
Untersuchungen über die Vulnerabilität des Vorhofes.
I. Beziehung zwischen Vulnerabilität, Sinusknotenerholungs-
zeit und Vorhoffleitung
Klin. Wschr. 54, 835 (1976)
25. POP, T., FLEISCHMANN, D., EFFERT, S.:
Untersuchungen über die Vulnerabilität des Vorhofes.
II. Mitteilung Beziehungen zwischen Vulnerabilität und der
Refraktärzeit des Vorhofes
Klin. Wschr. 55, 71 (1977)
26. REDDY, C.P., DAMATO, A.N., AKHTAR, M., DHATT, S.M.,
GOMES, J.A.C., CALON, A.H.:
Effect of procainamide on reentry within the His-Purkinje
system in man
Am. J. Cardiol. 40, 957 (1977)

27. REDDY, C.P., LINCH, M.:
Abolition and modification of reentry within the His-Purkinje system by procainamide in man
Circulation 58, 1010 (1978)
28. RUSKIN, J.N., AKHTAR, M., DAMATO, A.N., FORSTER, J.R.:
The effect of lidocaine on reentry within the His-Purkinje system in man
Circulation 62, 388 (1980)
29. SCHERLAG, B.J., LAU, S.H., HELFANT, R.H., BERKOWITZ, W.D., STEIN, E., DAMATO, A.N.:
Catheter technique for recording His bundle activity in man
Circulation 39, 13 (1969)
30. SCHMID, J.R., SEEBECK, B.D., HENRIE, C.L., BANITT, E.H., KVAM, D.C.:
Some arrhythmic actions of a new compound R-818 in dogs and mice.
Fed. Proc. 34, 775 (1976)
31. SEIPEL, L., ABENDROTH, R.-R., BREITHARDT, G.:
Elektrophysiologische Effekte des neuen Antiarrhythmikums Flecainid (R-818) beim Menschen
Z. Kardiol. 70, 524 (1981)
32. SIMON, H.:
Herzwirksame Pharmaka. Wirkungsweise und klinische Anwendung
Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore (1981)
33. SOMANI, P.:
Antiarrhythmic effects of flecainide
Clin. Pharmacol. Ther. 27, 464 (1980)
34. THALE, J., GÜLKER, H., BRISSE, B., HEUER, H., BENDER, F.:
Beeinflussung der experimentellen frühen und späten Infarktarrhythmien sowie der Hämodynamik durch Flecainid
In: Flecainid-experimentelle Befunde und klinische Erfahrungen
Hrsg.: F. Bender, G. Cronheim, S. 45, Stuttgart - New York
Gustav-Fischer-Verlag (1982)
35. VERDOUW, P.D., DECKERS, J.W., CONRAD, G.J.:
Antiarrhythmic and hemodynamic actions of flecainide acetate (R-818) in the ischemic porcine heart
J. Cardiovasc. Pharmacol. 1, 473 (1979)
36. WELTER, A.N., SCHMID, J.R., KVAM, D.C.:
Cardiovascular profile of R-818, flecainide, a new antiarrhythmic
Fed. Proc. 36, 1003 (1977)

LEBENS LAUF

Geboren am:	3.10.1940 in Arad/Rumänien
Schulbildung:	1947 - 1951 Volksschule 1951 - 1957 Gymnasiast-Lyzeum Nr. 1, Arad 1957 Abitur 1957 - 1963 Medizinstudium an der Universität Temeschburg 1963 September, Staatsexamen und Promotions arbeit: "Über die Folgen der chronischen Hepatitis im Kindes alter"
Berufstätigkeit in Rumänien:	1964 - 1966 Ausbildung zum Arzt für Allge meinmedizin (Universitätsklinik Temeschburg) 1966 - 1969 Ausbildung zum Facharzt für Kinderheilkunde (Universitäts klinik Temeschburg) 1969 - 1973 Facharzt für Kinderheilkunde (Städtisches Krankenhaus Orsova) 1973 - 1978 Facharzt für Kinderheilkunde (Kreiskrankenhaus Arad) 1978 - 1980 Oberarzt für Kinderheilkunde (Kreiskrankenhaus Arad)
Aussiedlung nach Deutschland:	6.4.1980
Berufstätigkeit in Deutschland:	07.11.1980 - 08.05.1981 Assistenzarzt der chirurgischen und unfallchirurgischen Abtei lung des St. Elisabeth Kranken hauses, Niederwenigern Hattingen 11.05.1981 - 31.12.1981 Assistenzarzt in der Praxis für Allgemeinmedizin von Dr. Walter Döll in 6141 Einhausen seit 01.01.1982 niedergelassen als Arzt für Allge meinmedizin (06.01.1982) in 6455 Erlensee Ruckingen

